1893
LIBRARY

Die

Nebennieren und der Morbus Addisonii.

Seine Behandlung mit Tuberkulin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der Grossh. Badischen Ruprechts-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Felix Kraemer

aus

Mannheim.

Dekan:
Professor Kraepelin.

Referent:
Geh. Hofrat Erb.

Heidelberg.
Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.
1892.

Seiner teuren Mutter

in aufrichtiger Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

I.

Vor der Veröffentlichung der Monographie des Engländers Addison hatte man noch keine Funktionsstörung beobachtet, die einzig und allein der Nebenniere hätte zugeschrieben werden können. Man beschränkte sich zu jenen Zeiten darauf, den anatomischen Bau, sowie die pathologischen Veränderungen dieses so rätselhaften Organes kennen zu lernen. So fand Rayer[1]) in seinen anatomisch-pathologischen Untersuchungen der Nebennieren, dass dieselben häufig der Sitz innerer Blutungen seien, die die Nebennieren in mehr oder weniger beträchtliche Geschwülste verwandeln und somit zur Todesursache werden könnten. Andere Affektionen wie z. B. Entzündungen seien seltener. Ähnliche Fälle von Apoplexie der Nebennieren beschreibt Greisel[2]), Blaes[3]), Lieutaud[4]). Die Höhle, die von mehreren Anatomen jener Zeit für normal gehalten wurde, betrachtet Rayer als pathologische Erscheinung und sei bei dem reichlichen Venennetze der inneren, weichen und rötlichen Substanz leicht durch Blutung erklärlich. Erwähnenswert ist auch die Beobachtung Andrals[5]) aus dem Jahre 1825. Derselbe fand in einem Fötus einer im sechsten Schwangerschaftsmonate an Phthise verstorbenen Frau eine der Nebennieren entzündet und bereits in Eiterung begriffen. In demselben Jahre beobachtete Louis[6]) zweimal eine kleine Quantität nicht erweichter, tuberkulöser Materie in den Nebennieren. Baillie traf dieselben in einem skrophulösen Zustande an, offenbar verkäst nach Art einer tuberkulösen Lymphdrüse.

In Fällen von krebsiger Entartung anderer Organe sah man in den Nebennieren Depots von gehirnartiger Masse. (Cruveilhier u. a.) Bonet beschreibt scirrhöse Nebennieren gleichzeitig mit verschiedener Affektion der Brust und des Unterleibs. Besondere Beachtung verdient Vauquelins Bericht, der deutlich zeigt, dass ein Tier auch ohne funktionierende Nebennieren lange Zeit am Leben bleiben kann. Derselbe fand nämlich bei einem in seiner Jugend kastrierten Kater

beide Nebennieren verknöchert. Eine andere Art der Erkrankung besteht in Atrophie und Hypertrophie der Nebennieren. Meckel will bei zwei dem Geschlechtsgenusse sehr ergebenen Männern diese weit umfänglicher als gewöhnlich gefunden haben. Atrophie oder geringere Entwicklung bei Acephalen ergeben die interessanten Beobachtungen von Vetter, Hewson, Meckel u. a. Letzterer versuchte die Entwicklung des Geschlechtsapparates und der Nebennieren auf Grund der stark entwickelten Geschlechtsorgane und gleichzeitigen beträchtlichen Grösse der Nebennieren in unmittelbare Beziehung zu bringen. Rayer konnte den physiologischen Zusammenhang, nicht aber den pathologischen bestätigen, da er die Krankheiten des einen Apparates ganz ohne Einfluss auf den anderen fand. Ferner behauptet er, die Entzündungen und Entartungen der Nebennieren, die fast immer eine Folge der gleichen Affektion der benachbarten Partieen seien, gäben zu keinen besonderen Symptomen Veranlassung, die diese Störung während des Lebens erkennen lassen.

Sebastian[7]) sucht die Aufmerksamkeit auf die accessorischen Nebennieren zu lenken und glaubt bei dem ähnlichen Verhalten der Milz, die gleichfalls häufig obige Abnormität darbiete, einen Schluss auf die physiologische Ähnlichkeit beider Organe ziehen zu dürfen. Diese Hypothese, wonach die Nebennieren nach Art der Milz, Leber, Schilddrüse oder Thymus bei der Blutbildung thätig gedacht werden müsste, fand einen energischen Gegner in Bergmann[8]), nach dessen Ansicht die glandulae suprarenales infolge ihres übergrossen Nervenreichtums durch Vermittlung des Sympathicus und Vagus in Zusammenhang mit dem Gehirn ständen. Sie seien Ganglien und hätten derartige Funktion, die sich besonders auf das Intrauterinleben erstrecke (wegen ihrer bedeutenden Entwicklung zu dieser Zeit). Ihre Beziehung zum Gehirn sei nicht abzuleugnen, da ihre Abnormitäten häufig Alteration des Gehirns zur Folge hätten und umgekehrt. Wenn auch die Resultate dieser Forschung immer noch hypothetische waren, so gebührt doch Bergmann insofern rühmliche Anerkennung, als er die Bedeutung des sympathischen Nervensystems nachdrücklich hervorhob, von neuem die Aufmerksamkeit auf dieses Organ lenkte und somit einen wesentlichen Impuls zur eingehenden Forschung über diese rätselhafte Organe ausübte.

Nach der Statistik der Heil- und Pflegeanstalt zu Hildesheim[9]) sind als eine neue Todesursache verschiedene Degenerationen der

Nebennieren, welche nach Verfassers Ansicht mit dem Centrum des vegetativen Nervenlebens in nächster Verbindung ständen, aufgeführt.

Am bedeutsamsten aber war Addisons Veröffentlichung im Jahre 1855, in welcher derselbe auf den innigen Zusammenhang von bronzener Verfärbung der Haut mit gleichzeitiger, mannigfacher Erkrankung der Nebennieren aufmerksam machte. Der englische Autor glaubte, wie er in der Einleitung seines so berühmt gewordenen Werkes hervorhebt, mit der Bekanntmachung dieser besonderen Bronzekrankheit den Physiologen „eine neue Quelle der Forschung" zu eröffnen. In der That hatte er es mit seinem Werke erreicht, dass man sich der Erforschung der Funktion der glandul. suprarenales mit erneutem Interesse zuwandte.

Zunächst indessen war es zu jener Zeit sehr auffällig, dass die Annahme Addisons mit einer einzigen Ausnahme von allen englischen, sowie den ersten französischen Berichterstattern unangefochten blieb. Ja, ein Franzose ging in seiner nationalen Eifersucht so weit, dass er das hohe Alter dieser Krankheit aus den Schriften des Hyppokrates zu beweisen suchte. Als aber bald darauf Trousseau[10]) den ersten Fall von Bronzekrankheit beschrieb und die Todesursache absolut in der Erkrankung der Nebennieren suchte, stiess dieser sofort auf mannigfachen Widerspruch. Zunächst bestritt Boullaud, dass man den Nebennieren eine so bedeutende Rolle zuschreiben dürfe. Gibert und Delpierres suchten auf Grund wenig geeigneter Fälle den absoluten Zusammenhang von Bronzefarbe und Nebennierenerkrankung zu widerlegen. Beide hatten dabei übersehen, dass es durchaus nicht in der Absicht Addisons lag, die Bronzefarbe als unmittelbare Folge der Nebennierenveränderung anzusehen. Einen der genausten und vollständigsten Berichte gab Monro[11]) in einem Falle, wo ausser der tuberkulösen Durchsetzung der Nebennieren auch die sympathischen Nervenfäden vom Splanchnicus minor und einigen diesseitigen Ganglien des Plexus solaris von einer entzündlichen Affektion befallen waren. Schon in diesem Falle war man unentschieden, ob man die Hautverfärbung mit der tuberkulösen Affektion der Nebennieren oder mit dem entzündlichen Prozess des Nervensystems in Zusammenhang bringen sollte.

In dem einzigen[12]) deutschen Falle, der um diese Zeit veröffentlicht wurde, sah man die Nebennierendegeneration als das Wesentlichste des Sektionsberichtes an. Trousseau hatte in obigem Falle

seine Annahme, die Nebennierendegeneration sei die Ursache des Todes, wesentlich durch die Brown Sequard'schen Experimente zu stützen versucht. Letzterer hatte nämlich zahlreiche Nebennierenexstirpationen an Tieren vorgenommen und war dabei zu folgenden Resultaten gekommen:

1. Die Nebennieren seien fürs Leben absolut notwendige Organe, die Störung ihrer Funktion verlaufe schneller tötlich als die Unterdrückung der Harnsekretion. 2. Ihre Funktion bestände darin, eine Substanz von der Eigenschaft, sich leicht in Pigment umzusetzen, spezifisch so zu verändern, dass sie diese Eigenschaft verliert. 3. Die von Addison beschriebene Kachexie zeige dieselben Symptome wie sie bei Exstirpation der Nebennieren auftreten, nur in verschiedener Intensität.

Ferner rechtfertigt Brown Sequards[13]) Resultate Köllikers schon 1852 ausgesprochene Ansicht, in den Nebennieren seien zwei funktionell ganz verschiedene Teile vereinigt, die Rinde, die ohne Weiteres als Analoga der Blutgefässdrüsen zu bezeichnen seien, und das Mark, welches Kölliker und vor ihm Bergmann (1840) mit dem Nervensystem in Beziehung brachten.

Demnach sei der Ursprung der Hautverfärbung in einer Erkrankung der Rindensubstanz, Symptome von Seiten des Nervensystems in einer Abnormität der Marksubstanz zu suchen.

Wie aus obigem hervorgeht, sucht Brown Sequard, der 90 Exstirpationen an kleineren Tieren, ohne zu anästhesieren, vornahm, die Todesursache einzig nnd allein in der Funktionsstörung der Nebennieren, und nicht wie Gratiolet[14]) und Philippeaux[15]) in Verletzung der benachbarten Organe speziell des Bauchfells. Besonders der letztere Autor bewies durch Vivisektionen, dass der Tod nicht notwendig der Exstirpation folge, widerlegte auch gleichzeitig Brown Sequards Einwand, dass die Funktionen auf die Milz oder Glandula thyreoidea übergingen, an zwei weissen Ratten, denen er zuerst die Nebennieren, sechs Wochen später die Milz, drei Wochen darauf die Glandula thyreoidea exstirpierte ohne nachfolgende Hautpigmentierung. Diese Resultate wurden noch in demselben Jahre von Harley bestätigt, welcher auf dem Bonner Naturforscher- und Ärzte-Kongress 1857 zwei weisse Ratten vorzeigte, denen schon vor mehr als einem Monate die Nebennieren exstirpiert waren. Eines dieser Tiere war

von einer Ratte geboren, der Harley Milz und Nebennieren exstirpiert hatte. Während ferner Brown Sequard schon einen Stich in die Nebennieren tötlich fand, sah Harley von Zerzquetschung derselben keine üblen Folgen.

Auf Grund seiner[16]) mikroskopischen Untersuchungen bestreitet er den Vergleich der grossen Markzellen mit Ganglienkugeln, spricht den Zellsäulen der Rinde, die senkrecht von der Oberfläche nach innen verlaufen, einen drüsenähnlichen Charakter zu und hält daher, ähnlich wie Vulpian[17]), eine Sekretion derselben für wahrscheinlich. Besonders bemerkenswert ist seine Behauptung, in der Nebenniere des Frosches den Entwicklungsgang der Blutkörperchen beobachtet zu haben, eine Thatsache, welche die Ansicht, die Nebennieren dienten zur höheren Organisation des Blutes, wesentlich stützen würde. Harley, der seine Tiere vor der Operation jedesmal durch Agaricusdämpfe narkotisierte, erhielt sie Monate lang ohne Abnahme der Körperkräfte oder Hautverfärbung, ohne Einfluss auf die Blutbildung. Den Tod der Tiere führt er nur auf Verletzung der Nachbarorgane, besonders aber des Gangliensystems zurück und beweist dies an einer Katze, die zwei völlig verkalkte, also funktionell unbrauchbare Nebennieren besass und gleichwohl rasch nach der Operation zu Grunde ging.

Unterdessen wurden in der gesamten Litteratur zahlreiche Fälle berichtet, die mit diesen Versuchen nur zum kleinsten Teil im Einklang zu stehen schienen.

Schon bei kritischer Betrachtung der elf von Addison veröffentlichten Fällen, sowie bei verschiedenen anderen Beobachtungen musste es auffallen, dass man bei gleichzeitiger tuberkulöser oder carcinomatöser Degeneration anderer Organe, deren Wichtigkeit für unseren Organismus wohlbekannt war, die Todesursache einem so unbedeutenden Organe zuzuschreiben suchte. Der Zweifel ist daher besonders im Anschluss an obige Versuche wohl gerechtfertigt, ob je durch Degeneration der Nebennieren allein eine abnorme Pigmentbildung entstehen könne. Es hat sich denn auch aus zahlreichen Beobachtungen ergeben, dass Nebennierenerkrankung und Bronzeverfärbung der Haut häufig für sich allein bestehend angetroffen werden.

Harley hat 15 im Zeitraum von 18 Monaten beobachtete Fälle von Nebennierenleiden ohne Bronzehaut gesammelt[18]), Friedreich zweimal amyloide Degeneration[19]), Davis zweimal ausgebreitete Entartung, Peacock und Bristowe[20]) zweimal Krebs, Wallmann[21])

gänzlichen Mangel oder Atrophie bei Acephalen, fettige Degenerationen bei alten Leuten wie bei Kindern, dreimal Apoplexie und Krebs, Max Doederlein, Inaug. Abh. 1860, Erlangen, viermal Krebs u. m. a. Auch die Fälle von Bronzehaut ohne Nebennierenerkrankung sind in der Litteratur zu zahlreich verzeichnet, als dass man sie als Ausnahmsfälle unbeachtet lassen dürfte, im Gegenteil, sie beweisen, dass Nebennierenerkrankung und Bronzehaut in keinem ursächlichen Verhältnis stehen. Fricke[22]), Luton[23]), Virchow[24]), G. May[25]).

Von ganz besonderer Bedeutung scheint der Fall von E. A. Parkes[26]) zu sein, wo die Hautfarbe in ihrer Pigmentierung ganz der Addison'schen entsprach, ohne dass Harley bei seiner ausführlichen mikroskopischen Untersuchung der Nebennieren irgend eine Veränderung derselben hätte entdecken können.

Obgleich bereits Addison ausdrücklich die Entstehung der konstitutionellen Symptome nicht allein auf eine Art fettiger Degeneration zurückführt, sondern auch auf die Bedeutung der krankhaften Affektion des Semilunarganglions nnd des Solarplexus hinweist, so ist in der Zukunft gerade dieser Punkt, der die meiste Beachtung verdient, nur von einzelnen Autoren erwähnt und von einer nur sehr geringen Anzahl in vollem Masse gewürdigt worden.

Habershon, der den Grund dieser Nichtachtung in dem komplizierten Bau und den rätselhaften Erkrankungen des Sympathicus sucht, weist in seinen „Bemerkungen über den Sympathicus abdominalis und über die Verbindung des Phrenicus und Vagus“ [27]) auf die Bedeutung desselben als Regulator der vegetativen Funktion, des harmonischen Zusammenwirkens von Digestion und Cirkulation hin, die bei Krankheiten Störungen erfahren, ferner auf den bedeutsamen Zusammenhang der beiden wichtigsten Respirationsnerven, dem Ganglion semilunare. Weiterhin betont er, dass auch die Nebennieren von dem Gangl. semil. viele, von dem Vagus einige Fädchen erhielten. Dass ein so inniger Connex zwischen sympathischem und spinalem Nervensystem bestehe, beweise ausser der Schmerzhaftigkeit der Einfluss der Unterleibskrankheiten nicht allein auf die Respiration, sondern auch auf das Herz und die gesamte Cirkulation. So deuten auch die Symptome bei Krankheiten der Nebennieren, mangelnder Appetit, Schwächegefühl, Reizbarkeit des Magens und schwacher Puls u. s. w. offenbar auf eine Affektion des Sympathicus.

Zu Gunsten dieser Hypothese sprachen sich dann in der Folgezeit manche Autoren aus, die in ihren Addison'schen Krankheitsfällen eine Veränderung des Sympathicus finden konnten.

Nach Andel[28]) bestände vielleicht das primäre Grundleiden in einer Atrophie des Sympathicus, von dem sowohl die Nebennierenerkrankung als auch die Bronzehaut ausgehen können. In ähnlicher Weise kommt Erichson[29]) in Anbetracht der Erfahrungen in den letzten Jahren zu dem Schluss, dass die Hauptursache der Erkrankung in einer Affektion des Plexus solaris und des Bauchsympathicus, wie sie Quecket, Schmidt und Virchow aufgestellt haben, liege. Mattei[30]) fasst seine Ansichten über Anatomie und Pathologie in folgenden Punkten zusammen: Die Nebennieren seien auch vital funktionierende Organe, da sie vom dritten Fötalmonat an Umfang wie Gewicht stetig zunehmen, Apoplexie der Nebennieren könne durch Druck auf die Semilunarganglien den Tod bedingen, und als Hauptpunkt: Die pathologische Grundlage sei nicht in einer Veränderung der Nebennieren, sondern in einer „Neurose des Sympathicus" zu finden, die, wie Martineau[31]) glaubt, primär oder symptomatisch sein könne.

Forman[32]) lässt es unentschieden, ob die Pigmentierung der Haut Folge der Sympathicus oder Nebennierenaffektion sei.

Da nämlich die Wärme, die im Verein mit Licht die Farbe im Tier- und Pflanzenreich erzeuge, vom Sympathicus reguliert werde, so könne leicht eine Verletzung desselben Pigmentierung der Haut beeinflussen. Andererseits aber könne bei Degeneration der Nebennieren das normaler Weise reichlich vorhandene Pigment derselben durch Resorption in den Kreislauf gelangen und ähnlich wie bei Ikterus eine Pigmentierung der Haut zu Folge haben. Duclos[33]) bringt die Nebenniere in die Kategorie der Drüsen ohne Ausführungsgänge wie Milz, Thymus etc. und teilt ihnen die Funktion zu, das Pigment zu zerstören. Die einzigen, die in diesen Jahren noch an dem direkten Zusammenhang der Nebennieren und der Bronzehaut festhielten, ja sogar über die eigenen Intentionen Addisons, der ebenso wie sein Freund Wilks nur mittelbar die Ursache der konstitutionellen Symptome in Erkrankung der Nebenniere suchte, hinausgingen, waren oben genannter Duclos und Gouriet[34]). Trotzdem konnte Meissner[35]) auf Grund der im Jahre 1862—1865 veröffentlichten Fälle den Schluss ziehen, dass die direkte Ursache dieser

Krankheit nicht die Alteration der Nebennieren, sondern die Affektion des Nervensystems sei, wobei man allerdings den Nebennieren eine indirekte Veranlassung zuschreiben müsse.

Was nun die Ursache der Bronzehaut speziell anbetrifft, die von den einen für wesentlich zum Krankheitsprozesse gehörig, von den anderen ganz als nebensächlich betrachtet wurde, so fanden sich auch dabei viele widersprechende Ansichten. Nach E. Wilson[36]) sei die Ursache der Melanämie und des Melasma in eine Schwäche des Nervensystems zu verlegen. Den Einfluss der Nerven auf die Hautpigmentierung betont auch Barlow[37]), indem er als Beweis einige Fälle anführt:

1. Bei Lepra anaesthetica dunklere Hautfärbung an den anaesth. Stellen.

2. Anaesthesie des V. mit Resorption des Pigments in den vom Ramus frontalis versorgten Teilen; mit Wiedereintritt der Empfindung wieder normale Färbung.

3. Häufig dunkle Hautfärbung bei Hypochondern wohl infolge von Innervationsstörung.

Nach Bidder und Schmidt habe die Hautverfärbung ihren Grund entweder in einer gehemmten Zersetzung der farbigen Hautzellen oder in einer excessiven Zerstörung der roten Blutkörperchen und einer entsprechenden vermehrten Absetzung von Hämoglobin im Rete mucosum.

Im folgenden Jahre gab Arnold[38]) einen ausführlicheren anatomischen Bericht „über die feinere Struktur und den Chemismus der Nebennieren, deren Rindensubstanz Ähnlichkeit mit dem Bau der (Leber) und deren Marksubstanz Ähnlichkeit mit dem der Milz zeige, Vergleiche, die dem Verfasser den Gedanken nahe legen, die Funktion der Nebennieren bestände nach Art der Blutdrüsen darin, Stoffe aus dem Blute aufzunehmen, sie umzuwandeln und in veränderter Form an dasselbe abzugeben.

Von den in diesem Jahre veröffentlichten Fällen verdient zunächst der von Huber[39]) berichtete, mit Milzschwellung verlaufene Fall unsere Aufmerksamkeit, insofern er dieselbe auf Grund der Versuche von Jaschkowitz einer Entartung der sympathischen Nerven zuschreibt. Dem Resultate des Jahres 1865 schloss sich ferner Eade[40]) an, indem er auch gleichzeitig die bisher absolut ungünstige

Prognose an Hand mehrerer mit Erfolg behandelter Patienten einzuschränken suchte. Ausserdem weist er auf andere Konstitutionsanomalien hin, die in der grossen Asthenie mit der Addison'schen übereinstimmten (Diabetes insipidus, Formen des Morbus Brightii) und gleichfalls auf eine Erkrankung des Sympathicus zurückzuführen seien.

Nachdem nun diese Ansicht sich allmählich die meisten Anhänger erworben hatte, so suchte man doch auch das eigentliche Wesen der Hautpigmentierung, die Art und Weise des Zustandekommens derselben, sowie die Herkunft der Pigmente zu ergründen. Bartsch[41]) betrachtet die Nebennieren selbst oder die Semilunarganglien als Centra der trophischen Nervenfasern der Haut. Eine Erkrankung derselben habe Schwund der Haut und eine Art fettiger Atrophie des Rete Malpighii mit Bronzefärbung (nach Analogie der braunen Atrophie des Herzens) zur Folge. Wolff[42]) stellt dagegen die Existenz trophischer Fasern in Frage und schreibt den Einfluss der Ernährung hauptsächlich den vasomotorischen Nerven zu, indem bei zunehmendem Tonus der Arterien eine geringere Blutmenge und somit verminderter Durchtritt von Ernährungsflüssigkeit für die Gewebe erfolge.

Die kasuistischen Mitteilungen über die Addison'sche Krankheit wurden unterdessen so zahlreich, dass es wohl im Interesse der Kenntnis dieser Krankheit geboten schien, eine allgemeine Übersicht über dieselbe zu gewinnen. Dieser Aufgabe unterzog sich in verdienstvoller Weise Averbeck[43]), der in seiner Monographie ausführlich über die Therapie, Prognose und Ätiologie berichtet, sowie eine wertvolle Statistik über die Arten der Nebennierenerkrankung gibt. Er selbst hält nicht den entzündlichen Zustand der Nebennieren, bei dem allein Morbus Addisonii auftrete, für die eigentliche Ursache der Erkrankung, sondern vermutet als Ausgangspunkt der Addison'schen Anaemie nach Art der Infektionskrankheiten einen von aussen in den Körper gelangten spezifischen Stoff, der gleich dem syphilitischen Virus in den Lymphdrüsen eine chronische Entzündung in den Nebennieren erzeuge. Die Pigmentbildung beruht nach ihm auf einer lokalen, perversen Ernährung der Epithelien, deren veränderte Ernährungsflüssigkeit schon unter dem Einfluss des Lichts, der Wärme und äusserer mechanischer Reize körniges Pigment bildet. Eben dieser Ernährungsstörung schreibt Averbeck auch das Wesen der spezifischen Anaemie und Asthenie zu. Ihm kommt ferner das Verdienst zu, in übersichtlicher Weise die differential-

diagnostischen Momente zwischen Addison'scher Bronzekrankheit, Melanaemie, Melas icterus und Pseudobronzekrankheit aufgestellt zu haben.

Wolff (s. o.), der auf Erklärung einzelner Symptome eingeht, sucht die gastrischen Erscheinungen auf einen krankhaften Zustand des Ganglion semilunare und des Plexus solaris, oder der nervösen Elemente der Nebennieren selbst, Erbrechen gegen das Ende der Krankheit auf Störungen im Cerebrum, früheres Erbrechen dagegen auf Verbindungen des Sympathicus mit den Endästen des Vagus zurückzuführen. In ähnlicher Weise erklärt die Symptome Risel[44]) unter Zugrundelegung der Exstirpationsversuche von Lamansky, der nach Exstirpation des Ganglion semilunare profuse Diarrhöen auftreten sah, ferner Pincus, der den plexus solaris exstirpierte und danach beträchtliche Schleimhautveränderungen am Magen konstatierte, ebenso Adrian, Budge, Jaschkowitz, von denen letzterer nach Durchschneidung des Sympathicus Milzschwellung beobachtete. In der Regel liege der Addison'schen Krankheit eine tuberkulöse Nebennierenentzündung zu Grunde, von welcher sich der entzündliche Reiz auf den benachbarten Sympathicus ausbreite. Wenn dies nicht der Fall, so würden auch die der Addison'schen Krankheit so charakteristischen Symptome ausbleiben. Die Krankheit selbst sei unabhängig von der Affektion der Nebennieren, könne auch bei Erkrankung anderer Nachbarorgane (Pankreas, Bell Fletscher) vielleicht auch spontan (Köhler) entstehen. Die Hautpigmentierung sei hauptsächlich die Folge unbekannter Veränderungen in der Zusammensetzung des Hämoglobins. Guttmann[45]) hält sogar die Nebennierenerkrankung für sekundär, bedingt durch das unmittelbar daneben gelegene affizierte sympathische Geflecht. In demselben Sinne sprechen sich Buresi[46]), Schmidt, Kuhlmann[47]) aus und betrachten die Nebennierenaffektion als ganz etwas Zufälliges. Rossbach leugnet dagegen die Beteiligung des sympathischen Nervensystems und leitet alle Erscheinungen von einer funktionellen Störung des cerebrospinalen Nervensystems in Folge lange dauernden Kummers her, eine Ansicht, der von allen Autoren nur noch Müller[48]) beipflichtete. Andere Autoren legten wieder mehr Wert auf die Blutveränderungen (Vermehrung der weissen Blutkörperchen, amöboide Bewegungen der roten[49]), Komplikation mit Malaria und Herzfehler, Amyloidentartung der Organe[50]) u. dergl. m.). Ganz irrationell ist die Ansicht

Gilliams[51]), der auf Grund der häufig beobachteten Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut die Ursache der Addison'schen Krankheit in einer Atrophie der Tubuli gastrici finden will. Wenn auch der Fall von Darby[52]) wegen der mangelhaften Beschreibung und des fehlenden mikroskopischen Befundes nicht dazu geeignet sein soll, die Ansicht von dem Zusammenhang der Bronzehaut und Nebennierenerkrankung zu erschüttern, so ist doch in diesem Sinne auf den Fall von Moore[53]) hinzuweisen, wo Nebenniere trotz sorgfältigster mikroskopischer Untersuchung normal, dennoch die Hautfärbung intensiver als bei den gewöhnlichen Addison'schen Fällen war. Mesenterial- und Lumbardrüsen waren in tuberkulöse Massen umgewandelt. Die Semilunarganglien waren leider nur makroskopisch untersucht worden.

Ferner ist von grosser Bedeutung der Fall von Schett[54]), in dem bei einem 39jährigen Manne beide Nebennieren fehlten und der gleichwohl an Bronzehaut gelitten hatte.

Den besten Überblick über den damaligen Stand der Kenntnisse gibt Greenhow[55]), der ebenfalls zu der Überzeugung kommt, dass nicht allein durch Funktionsstörungen der Nebennieren die Addison'schen Krankheitssymptome bedingt werden, sondern noch ein anderes Moment, die Ausbreitung des Entzündungsprozesses auf die Nachbarorgane, kurz, eine Affektion des Sympathicus in Betracht zu ziehen sei. Von ätiologischen Momenten erwähnt Greenhow Psoasabscess infolge von Caries der Lendenwirbelsäule, Trauma in der Nebennierengegend, körperliche Überanstrengung, geistige Erschütterung und Aufregung und Intermittenzanfälle; die Krankheit beschränkt sich auf die Arbeitsperiode des Lebens, vom 20.—50. Jahre, kommt überwiegend beim männlichen Geschlechte vor und wird selten bei den höheren Ständen beobachtet.

Im nächsten Jahre berichtete Smirnoff[56]) in seinen Untersuchungen „über den pathologischen Stickstoffumsatz", dass er in einem Falle Addison'scher Krankheit den Stickstoffumsatz nicht bedeutend herabgesetzt fand. Wohl aber zeigte das Verhältnis zwischen N im Harnstoff und dem gesamten N bedeutende Schwankungen, was Smirnoff durch eine Störung in den Funktionen des Nervensystems, die ja einen hervorragenden Zug im Symptomenkomplex dieser Krankheit spielt, erklären zu müssen glaubt. Der Fall von Bourreif[57]) (Morbus macul. Werl.) darf insofern unsere Aufmerksamkeit

in Anspruch nehmen, als Verfasser einen besonderen Wert auf die Alteration der Nebennieren, völlige tuberkulöse Entartung der Marksubstanz legt, und sucht darin wie bei der Addison'schen Krankheit den Grund der kachektischen Blutmischung. Zugleich fordert er auf, in Zukunft bei morbus maculosus W. auch die Beschaffenheit der Nebennieren zu prüfen.

Nach Klebs[58]) könnte sich die Frage, ob der Pigmentbildner in der Nebenniere selbst oder im Blute unter dem Einfluss der veränderten Nebennierenfunktion entsteht, nicht durch Exstirpation der Nebennieren, sondern vielleicht durch Reizung derselben, womöglich durch direkte tuberkulöse Infektion derselben entscheiden lassen.

Wenn auch in den folgenden Jahren manche Autoren die Bedeutung des sympathischen Nervensystems bei dieser Krankheit als minderwertig und zum Teil als sekundären, unwesentlichen Prozess zu betrachten suchten, so waren ihre Beobachtungen durchaus nicht geeignet, die wohl ziemlich allgemein herrschende Ansicht über den Haufen zu werfen. Jaquet[59]) glaubte mit grösserem Rechte als Ursache der Asthenie und der übrigen nervösen Symptome die Cirkulation eines toxischen Stoffes im Blute annehmen zu müssen. Die Funktion der Nebennieren bestände in der Zerstörung oder Umwandlung der aus den Blutkörperchen stammenden Farbstoffe, um sie dadurch für den Körper wieder verwertbar zu machen. Bei Aufhebung dieser Funktion bewirkten diese Pigmentstoffe durch Übergang ins Blut Vergiftungserscheinungen. In Zukunft müsste hauptsächlich auf die chemische Analyse des Blutes und des Urins geachtet werden.

Foà[60]) machte Exstirpationsversuche oder auch Kauterisationen am Ganglion coeliacum oder den Nebennieren, ohne ein entscheidendes Resultat zu erzielen. Doch will derselbe schon durch die geringste Kauterisation der Nebennieren einen tötlichen Marasmus herbeigeführt haben, der infolge der gestörten Nebennierenfunktion in einer wahren „Autointoxikation“ beruhe. Das Hauptsymptom, Bronzefärbung, zu erzeugen, gelang ihm nicht.

Bemerkenswert ist der Fall von Krebs der Nebennieren und Addison'scher Krankheit[61]), indem Verfasser Greenhows Annahme widerlegt, dass die Addison'sche Krankheit stets mit skrofulöser Entartung oder entzündlicher Affektion der Nebennieren verbunden sein müsse.

Im folgenden Jahre 1879 veröffentlichte Nothnagel seine Versuche an 153 Tieren, bei denen er eine Untersuchungsmethode einschlug, die mehr den Anforderungen von Klebs (s. o. p. 16) entsprach. Er suchte nämlich die Veränderungen der Nebennieren, wie sie meistens zur klinischen Beobachtung kamen, chronische Entzündung derselben mit Bildung käsiger Produkte, künstlich herbeizuführen. Da Injektionen verschiedener Substanzen und die Einführung glühender Nadeln nicht zum Ziele führten, so machte er einfache mechanische Quetschung derselben zwischen den Armen einer Pinzette. In den Kontrolversuchen, wo dieselbe Operation ohne Nebennierenverletzung gemacht wurde, erfolgte der Tod ebenso zeitig, ein Beweis, dass nur die Operation an und für sich den Tod bedingte. Auffällige Pigmentanhäufung im Blute wurde nicht beobachtet, wohl aber Vermehrung des Indicans im Urin (ebenso wie Jaquet und Rosenstirn), die sich durch das Bestehen einer diffusen Peritonitis oder eines Darmkatarrhs etc. erklären liess. Ob eine oder beide Nebennieren zerstört wurden, es trat keine Veränderung in der Pigmentierung, keine Anämie und Adynamie ein. So zeigte denn Nothnagel, dass die Umwandlung einer oder beiden Nebennieren in käsige Geschwulst mit Verdickung der Kapsel in ein rein fibröses Gewebe Wochen, Monate, selbst Jahre lang bestehen und ertragen werden kann. Ferner neigt Nothnagel der Annahme zu, dass die Nebennierenerkrankung direkt und unmittelbar nichts mit der Pigmentierung zu thun habe.

In nächster Zeit erschien eine ziemliche Anzahl von Fällen, die in ihrem Sektionsberichte den Sympathicus als „normal“ verzeichnet enthielten. Somit schien es, als ob man auf Grund dieser Fälle von der allgemein herrschenden Hypothese, von der Erkrankung des Sympathicus Abstand nehmen müsse. Betrachtet man jedoch diese Berichte genauer, so erkennt man leicht, dass einige Fälle ungenau untersucht, bei andern sich schon unmittelbar aus dem Berichte selbst eine Affektion des Nervensystems ergibt. Sehen wir uns z. B. daraufhin Jaquets Fall genauer an. Der Sektionsbericht besagt: die rechte Nebenniere mit den Nachbarorganen verwachsen. Das rechte Ganglion semilunare in diesen Verwachsungen nicht aufzufinden. Beide Nebennieren entartet. Die in den umgebenden Adhäsionen befindlichen Nervenfasern des Splanchnicus durch Druck „etwas“ verändert; etwas stärker pigmentiert als gewöhnlich. Trotzdem Jaquet bei

so auffallender Beteiligung des Nervensystem keinen, hier absolut erforderlichen mikroskopischen Bericht gibt, betont er in seiner Ausführung über die Todesursache in diesem Falle: die Nerven waren im allgemeinen nicht affiziert. Was vielleicht für Jaquet in diesem Falle das Wörtchen „etwas“ bedeutet, ist vielleicht bei anderen Forschern nahezu gleichbedeutend mit einer Funktionsstörung dieses Teiles. Es ist eben in jedem einzelnen Sektionsberichte nicht allein der subjektive Befund anzugeben, sondern vor allem genau in der Art und Weise wie es von neueren Autoren (Kahlden, Fleiner etc.) geschehen ist, die Veränderungen an den betreffenden Teilen ausführlich zu beschreiben, damit sich ein Jeder ein genaues Urteil von der Beschaffenheit des Gegenstandes geben kann. Ebenso wie mit dem Begriffe „etwas“ scheint es mir auch mit dem Worte „normal“ bestellt zu sein. Diese Bezeichnung scheint mir gerade bei der Addison'schen Krankheit in Anwendung auf das Nervensystem zu subjektiv zu sein, als dass man es bei Berücksichtigung der Sektionsberichte absolut gelten lassen dürfte. Ausserdem sehen wir ja so sehr häufig bei den Sektionen des Gehirns, Rückenmarks u. dgl. m., dass sich der Begriff des makroskopischen „normal“ durchaus nicht mit dem mikroskopischen deckt. Um so mehr müssen wir uns in Fällen Addison'scher Krankheit selbst bei augenscheinlich „normaler Beschaffenheit“ des Nervensystems dasselbe einer eingehenden mikroskopischen Beobachtung unterziehen. Nur auf diese Weise erhalten wir Resultate, die für die Statistik „absolut“ verwertbar sind und auf Grund deren wir wohl berechtigt sind, unsere sicheren Schlüsse zu ziehen. Dann werden wir auch allmählich dem Punkte näher kommen, um den es sich in dieser immer noch rätselhaften Krankheit handelt. Wenn wir nach obigen Prinzipien die Fälle von Addison'scher Krankheit mit „normalem“ Sympathicus durchsehen, so kann man auch nicht einen einzigen finden, der unanfechtbar wäre. Die meisten begnügen sich mit einer makroskopischen Betrachtung des Ganglion semilunare, einige legen mehr Wert auf den ganzen Bauchsympathicus, Child[62]) findet die Nervenstämme, welche zu den verkästen Nebennieren verlaufen, normal u. s. f.

Dass aber nicht auf die Erkrankung des Ganglion semilunare allein der Addison'sche Symptomenkomplex zurückgeführt werden darf, beweist Lubimoff, der in 250 Fällen von verschiedenen Erkrankungen dieser Ganglien kein einziges mal Addison'sche Krankheit

sah. Semmola[63]) kommt daher zu dem Schlusse, diese Krankheit müsse auf einer tiefen Ernährungsstörung infolge einer successiven Funktionsstörung des Sympathicus und der verschiedenen Nervenzentren des organischen Lebens beruhen. Die Melanodermie sei nur auf eine Störung trophischer Nerven zurückzuführen, da sie häufig ohne alle Erkrankung der Nebennieren beobachtet wird und häufig plötzlich infolge heftiger Gemütserregung entstehe. Damit ist auch wohl vereinbar Averbecks und Burgers[64]) Annahme, dass die Hautfärbung infolge einer abnormen Lebensthätigkeit der Zellen entstünde, da ja gerade das Rete Malpighii am reichhaltigsten pigmentiert sei, während in dem gefässreichen Papillarkörper nur vereinzelt Pigment in den Zellen abgelagert sei. Ferner konnte Burger auf Grund wiederholt gelungener Exstirpationsversuche bestätigen, dass den Nebennieren weder eine lebenswichtige Funktion noch irgend ein Einfluss auf die Pigmentbildung zukomme. Die Ursache der Erkrankung sucht er in einer Affektion der Semilunarganglien und des Plexus solaris, die meist durch Erkrankung der Nebennieren bedingt, aber auch von den anderen benachbarten Organen ausgehen können. Der Annahme Averbecks und Burgers, wonach das Pigment in den Zellen des Rete Malpighii selbst entsteht, stehen die Ansichten neuerer Beobachter (Demiéville[65]), Nothnagel[66]), Riehl[67]), Kummer[68]), Kahlden[69]) u. a.) gegenüber, nach denen das Pigment aus den tieferen Schichten der Haut und jedenfalls aus dem Blute stammt.

Auch durch anatomische und physiologische Untersuchungen der Nebennieren suchte man die Funktion des immer noch in ein rätselhaftes Dunkel gehüllten Organs kennen zu lernen.

Die Resultate von Gottschau[70]) über die Nebennieren von Säugetieren brachten im wesentlichen nichts Neues, nur sucht er der Anschauung entgegenzutreten, wonach die Marksubstanz als nervöses Element betrachtet werde, ohne jedoch den engen Zusammenhang zwischen Nebennieren und sympathischem Nervensystem bestreiten zu wollen. Lomer[71]) und nach ihm Weigert[72]) machen von Neuem aufmerksam auf die Beziehung zwischen Hemicephalie und der Entwicklung der Nebennieren. Lomer betont ausserdem das bedeutende Wachstum dieser Organe während der letzten Monate des Intrauterinlebens und hält eine uns unbekannte, aber wichtige Funktion derselben

in dieser Zeit für wahrscheinlich. Stilling[73]) stellte durch Injektionen der Nebennieren fest, dass die Lymphgefässe geradezu die Ausführungsgänge der Drüsen repräsentieren.

Von weittragendster Bedeutung für die sichere Kenntnis der Addison'schen Krankheit sind die anfangs wenig gewürdigten Versuche von Tizzoni[74]). Derselbe beobachtete bei Exstirpationen der Nebennieren nach vollständiger Ausheilung der Wunden kurze Zeit vor dem Tode gewisse nervöse Symptome, zuletzt verfielen die Tiere in einen Coma ähnlichen Zustand. Bei mikroskopischer Untersuchung des Zentralnervensystems fand er bei allen Tieren Veränderungen, besonders in der Medulla oblongata, dem Kleinhirn, weniger im Rückenmark. Die Veränderungen fanden sich besonders in der grauen Substanz. In den peripherischen Nerven fand er Zerfall von Nervenfasern, den er zurückführt auf Alteration der Gefässe. Zum Beweis dafür, dass auch der Nebenniere postfötal eine Funktion zukommen müsse, berichtet Stilling[75]) von einer kompensatorischen Hypertrophie der einen Nebenniere nach Exstirpation der anderen. Eine chemisch-physiologische Mitteilung stammt von Foa[76]) und Pellacani, die Versuche mit Injektionen von wässrig-alkoholischen Lösungen der Capsulae suprarenales machten und dabei eine toxische Eigenschaft derselben entdeckten, die die anderen Eingeweide nicht besässen. Das wirksame Prinzip wirke lähmend auf das Rückenmark, Med. obl. und töte die Tiere besonders infolge Lähmung des Respirationscentrums.

Aus der Litteratur dieser Jahre ist zunächst zu erwähnen die Annahme Jürgens[77]), nachdem in den meisten Fällen der Sitz der Erkrankung in den Nervenstämmen der Splanchnici liege, da sich stets eine graue Degeneration derselben finden liesse.

Gabbi[78]) findet Veränderungen im Knochenmark und führt die Pigmentbildung auf den starken Zerfall der roten Blutkörperchen zurück. Komplikationen von Morbus Addisoni mit M. Basedowii wurden von Oppenheim[79]), mit Diabetes von West[80]) und mit Sklerodermie und gleichzeitiger Muskelatrophie von Schulz[81]) beobachtet.

Von hervorragender Bedeutung und besonderem Interesse sind die Mitteilungen von Kalindero[82]) und Babes, die auf Grund der Tizoni'schen Resultate eine eingehende Untersuchung des Sympathikus wie des ganzen centralen Nervensystems vornahmen und in der That ausgesprochene Veränderungen des Rückenmarks und der Spinalwurzeln fanden. Nach dem Erhärten zeigten sich an dem

„makroskopisch normalen“ Rückenmark blasse Partieen, besonders in der Umgebung der hinteren Wurzeln, am stärksten im unteren Teil des Dorsalmarks. Die mikroskopische Untersuchung ergab an diesen Stellen eine chronische Sklerose des Marks. Vorwiegend die hinteren Spinalwurzeln liessen Zeichen chronischer Neuritis erkennen.

Eigentlich grundlegend für die Art und Weise der Untersuchung sind die Fälle von Fleiner[83]), der nicht allein die Nebennieren und die sie umgebenden sympathischen Nerven untersuchte, sondern auch eine eingehende makroskopische wie mikroskopische Betrachtung des ganzen Sympathicus, des Vagus, der Spinalganglien, des Rückenmarks u. s. w. vornahm. An letzterem beoachtete er genau wie obengenannte Autoren nach Härten des Rückenmarks in beiden Fällen im Bereiche der Hinterstränge deutlich markierte, durch ihre blassgrünliche Farbe auffallende Felder, die indessen kein wohl charakterisiertes pathologisch-histologisches Bild gaben. An einzelnen Teilen des Sympathicus ergaben sich auffallende pathologische Befunde. Von den Nervenfasern des Sympathicus, von den Nebennieren ab bis zu den obersten Halsganglien, Grenzstränge und Splanchnici inbegriffen, zeigen die markhaltigen Fasern augenfällige Veränderungen. Ebenso sind die Spinalganglien, sowie die peripherischen Nerven in hochgradiger Weise als verändert bezeichnet. Auffallend ist dabei, dass an den Spinalganglien nur sensible und sympathische Fasern degeneriert, die motorischen dagegen vollkommen unverändert waren. Auf Grund dieser Veränderungen werden denn auch die Störungen von Seiten der Verdauungsorgane, die Erscheinungen von Seiten des Nervensystems in rationellster und ungezwungenster Weise von Fleiner erklärt. Wie die Pigmentierung zu deuten sei, darüber traut er sich noch kein definitives Urteil zu, hält aber den trophischen Einfluss der intervertebralen Spinalganglien für wesentlich dabei.

So sind uns denn mit den lobenswerten Untersuchungen von Kalindero, Babes und Fleiner auf Grund der Tizzoni'schen Exstirpationsversuche neue wertvolle und ausserordentlich wichtige Anhaltspunkte zur Erforschung der letzten Ursache des Morbus Addisonii gegeben. Die nachfolgenden Untersucher werden sich nicht mehr in den engen Grenzen der seitherigen Untersuchungsmethode bewegen dürfen, die früheren Fälle sind nach den nunmehr neuesten Resultaten, falls diese in der Zukunft bei der gleichen Untersuchungs-Methode in umfassender Weise bestätigt werden, als absolut ungenügend

untersucht zu bezeichnen. Dass den Nebennieren kein direkter Einfluss auf das Zustandekommen der Addison'chen Krankheit zuzuschreiben ist, kann man wohl nunmehr nach den Thatsachen der vorliegenden Geschichte dieser Krankheit als ein Faktum bezeichnen. Andererseits darf man sicher nicht bestreiten wollen, dass sie indirekt durch Fortleitung der entzündlichen Prozesse auf die benachbarten Nerven eine wesentliche Bedeutung für das Entstehen der Krankheit haben kann. Eben solche Rolle können auch die Erkrankungen anderer Organe, wie die des Pankreas, Caries und Wirbelsäule etc. spielen. Dieser Übertragungsweise analog ist doch wohl auch anzunehmen, dass eine verkäste oder vielmehr entzündlich geschwollene Mesenterial- oder Retroperitonealdrüse, sowie ferner Mediastinaldrüsen durch Übergreifen des Prozesses auf die benachbarten Nerven die Hauptursache der Erkrankung des Sympathicus darstellen könnten.

Dass ferner die Krankheit, nicht wie einzelne Autoren anzunehmen geneigt sind, durch die Affektion des Ganglion semilunare oder des Plexus solaris allein bedingt wird, ergeben.

1. Die Versuche[84]) von Adrian, der nach Exstirpation des Semilunarplexus Hunde längere Zeit im besten Wohlsein fortleben sah, ferner auch die von Lamansky, der Versuche an Katzen, Kaninchen und Hunden vornahm. Die gleichen Resultate erhält auch Schiff, dessen Tiere nach Exstirpation des Ganglion coeliacum sogar fetter wurden. Foà (s. o.) kauterisierte das Ganglion ohne ein positives Resultat zu erhalten.

2. Fälle aus der Litteratur, wo das Ganglion coeliacum erkrankt war, ohne gleichzeitiger Bronzekrankheit. (Herz, Marchand, Lubimoff 250 Fälle u. a.).

Auf Grund dieser kurz angeführten Thatsachen werden wir schon jetzt zu der Annahme berechtigt sein, infolge der Erfahrungen von Kalindero, Babes und Fleiner das Wesen der Addison'schen Krankheit in einer chronischen oder acuten Neuritis des Sympathicus zu suchen, mag sie auf tuberkulöser oder anderer Basis beruhen. In wie weit die Spinalganglien beim Zustandekommen der Bronzehaut eine Bedeutung beizumessen ist, werden vielleicht experimentelle Forschungen aufklären. In dieser Hinsicht scheint es mir geboten, auf die Komplikation von Morbus Addisonii mit Sklerodermie hinzuweisen (s. o.), zumal nach neueren Untersuchungen die Ursache dieser Affektion in einer Veränderung der Spinalganglien zu suchen ist.

Fassen wir zum Schluss die Betrachtung über die Bedeutung der Nebennieren zusammen, so hat doch wohl die Anschauung der meisten Autoren, die sie den Blutgefässdrüsen zuzählen (Arnold u. a.), infolge ihres eigenartigen Baues die meiste Wahrscheinlichkeit für sich. Gestützt wird diese Ansicht hauptsächlich durch die Beobachtung Harleys (p. 9), der, wie oben erwähnt, die Entwicklung von Blutkörperchen beobachtet haben will. Als Blutgefässdrüse spielt sie indessen nicht die hochbedeutende Rolle wie die anderen hämatopoetischen Organe, Knochenmark, Lymphdrüsen und besonders die Milz, sondern es muss ihr auf Grund der Erfahrung, dass eine Schädigung derselben oder sogar eine absolute Aufhebung ihrer Funktion vom Organismus reaktionslos vertragen wird, eine minderwertige Bedeutung zugeschrieben werden.

Was ferner ihre Beziehung zum Morbus Addisonii betrifft, so kann diese meiner Ansicht nach keine andere sein, als dass

1) von ihr aus die Affektion auf den Sympathicus übergeht und erst dann den Symptomenkomplex des Morbus Addisonii indirekt auslöst oder

2) die Nebenniere wird erst sekundär affiziert, vielleicht durch Übergreifen des Prozesses vom Sympathicus auf dieselbe. Nach diesem Entstehungsmodus wäre die Erkrankung der Nebenniere ohne Bedeutung für das Zustandekommen der Addison'schen Krankheit.

Ferner ergibt die Gesamtbetrachtung: Die Addison'sche Krankheit ist keine isolierte Erkrankung des Ganglion coeliacum, des Plexus solaris, sondern eine ausgedehnte chronische Entzündung des Sympathicus, der Spinalganglien und wahrscheinlich minderwertiger Teile des Rückenmarks.

Die trophische Theorie (p. 13) von Bartsch über Entstehung der Hautpigmentierung besteht zu Recht, nur in der Modification, dass jedenfalls ausgedehntere Sympathicusgebiete und nicht allein die unteren Abschnitte bei der Entstehung der Bronzefarbe in Betracht zu ziehen sind. Letztere wäre somit Folge einer Trophoneurose gewisser, noch nicht mit Sicherheit erkannter Teile des Nervensystems.

Demnach wird auch Averbecks und Burgers Ansicht wahrscheinlicher, indem die in ihrer Ernährung gestörten Zellen gegen die Veränderungen durch das Licht weniger resistent sind.

Es ist nicht anzunehmen, dass der Farbstoff aus dem Blute stammt, weil in vielen daraufhin untersuchten Fällen im Blute keine

abnormen Bestandteile sich ergaben. Wo solche sich fanden, schienen die Fälle mit Leukämie (Milzschwellung, Veränderung der Lymphdrüsen und des Knochenmarks) kompliziert zu sein.

Die geringe Verminderung der roten Blutkörperchen ist nicht geeignet zur Erklärung der universellen Hautverfärbung, sondern hat ihren Grund in der hochgradigen Anämie.

Für die Annahme einer chronischen Sympathicus-Erkrankung sind folgende Gesichtspunkte massgebend:

1) In den meisten Sektionsberichten ist der Sympathicus meist ganz vernachlässigt; wo er berücksichtigt, ist er nur makroskopisch geprüft, zum kleineren Teil auch mikroskopisch; dabei beschränkte man sich stets auf die Befunde am Bauchsympathicus, die anderen Teile wurden nicht gewürdigt. Die Fälle mit „normalem Sympathicus sind also nicht stichhaltig.

2) Es sind Fälle von Bronzehaut bei Mangel beider Nebennieren bekannt (p. 15).

3) Fälle von Bronzehaut mit vollständig normalen Nebennieren (p. 15).

4) In vielen Fällen ist berichtet, dass Nebennieren durch einen chronisch entzündlichen Prozess mit der Umgebung verwachsen sind. Nach Analogie des von Kuhlmann[85]) beschriebenen Falles ist anzunehmen, dass die zwischen den Organen verlaufenen Nerven durch den Verwachsungsprozess affiziert werden mussten.

5) Fälle von totaler Zerstörung, Fettentartung, Amyloiddegeneration (s. oben) u. dgl. der Nebennieren ohne Bronzehaut.

6) Ein Fall von Pankreas-Erkrankung und Bronzehaut (Bell Fletscher).

7) Häufigkeit der Fälle von Addison'scher Krankheit bei Caries der Wirbelsäule.

8) Die Erscheinungen der Addison'schen Krankheit lassen sich nach den von Fleiner am Sympathicus und Vagus (Herzaffektion) gefundenen Affektionen am rationellsten erklären.

9) Exstirpationsversuche und Klemmversuche der Nebennieren (Nothnagel) gut ertragen, ohne auffallende Symptome.

Im Anschlusse an die Versuche von Nothnagel (p. 17) wäre es wohl sehr interessant, die Versuche in der Weise wieder aufzu-

nehmen, dass man nach Klebs' Rat direkt in die Nebennieren eine Kultur von Tuberkelbacillen injiziere.

Wir könnten vielleicht dadurch neue Aufschlüsse erhalten

1) wie sich die Tuberkulose der Nebenniere gestaltet,

2) ob von hier aus der Organismus, speziell die Lungen, infiziert werden können,

3) ob die tuberkulöse Affektion auf den Sympathicus weiterschreitet und in welcher Form sich die Tuberkulose des Sympathicus repräsentiert.

II.

Die Geschichte der Therapie dieser Krankheit ist kurz, zumal sie ganz nach Addisons Angaben, mit wenigen Ausnahmen trotz aller Heilbestrebungen stets von demselben ungünstigen Ausgang begleitet ist. Die Indicatio causalis, die in den ersten Jahren der Kenntniss dieser Krankheit in der Bekämpfung der Nebennierenaffektion lag, war natürlich nicht zu erfüllen. Wohl aber musste man mit Rücksicht auf die Symptome, die wesentlich in Anämie, allgemeiner Schlaffheit, Körperschwäche, sowie Störungen von Seiten der Herzthätigkeit bestehen, eine allgemeine roborierende Diät in Verbindung mit Medikamenten anwenden, die in diesem Sinne wirken. Es galt also und gilt heute noch als Hauptprinzip, die meist hochgradige Anämie und die davon abhängigen Symptome in ähnlicher Art, wie die anderen Formen der Anämie, Chlorose, perniciöse Anaemie etc. in energischer Weise zu bekämpfen.

So sehen wir Addison in einem Falle von Wallace[86]) Salicin, ol. jecor. (und trockene gesunde Wohnung) verordnen, indessen ohne Erfolg.

Leeming[87]) verordnete Chinin, Eisen, kräftige Kost (Porter, Fleisch, Eier), wonach der Zustand sich etwas besserte, Hautfarbe aber unverändert blieb. Bei einem Rückfall nach 9 Monaten sah er wieder Besserung durch Sarsaparilla und Nitrum. Havershon[88]),

der als Grund der Erkrankung „eine Schwächung der Semilunarganglien und des Plexus solaris vermutete, wandte Elektrizität, Jodkalium (Patient hatte früher an Syphilis gelitten) und Chinin an und zwar mit so gutem Erfolge, dass der Kranke schon nach einigen Wochen bedeutend gebessert das Hospital verliess. Allerdings erkrankte Patient nach $1^3/_4$ Jahren wieder. Bei schwacher Herzthätigkeit sind stimulierende Mittel am Platze. Im ganzen Verlaufe des Falles von Dalton[89]) übte Brandy eine gute Wirkung aus. Gibb[90]) sah von Bromammonium bei stürmischer Herzthätigkeit guten Erfolg. Im wesentlichen bestanden die Medikamente in allen übrigen Fällen aus Chinin, Jodkalium, Wismut, und Eisen in verschiedener Form. In anderen Fällen wurden auch alkalische Wässer, Vichywasser[91]), sowie Bäderbehandlung (Karlsbad, Kreuznach) empfohlen. Weniger richtig als interessant ist Todds[92]) Gebrauch von Zucker, weil die Addison'sche Krankheit eine verminderte Zuckerbildung in der Leber bedingen sollte. Gegen die lokalen Schmerzen wurden teils Sinapismen angewandt, teils waren auch die endermatischen Einspritzungen von Morphium nicht zu vermeiden. (Duclos[93]) s. o.). Van den Corput[94]) betont als Hauptsache „kräftige Kost, Eisen und oxygenierende Mittel, welche ihren Sauerstoff an den Organismus abgeben, wie die alkalischen Hypochlorite und das übermangansaure Kali". Es erfolgte dabei Abnahme der braunen Färbung und Zunahme der Kräfte. Eade[95]) wandte neben roborierender Diät und Eisen Kali chloricum an, wobei die Hautverfärbung zum Teil schwand, indem die sich schälende Cutis das Pigment mit fortnahm. Ein zweiter Fall, der mit NH_3; $FeSO_4$ und Strychnin behandelt wurde, genas. In ähnlicher Weise wie Havershon (s. o.) sucht Wilson[96]), der als Ursache des Melasma suprarenale die Schwäche und Erschöpfung des Nervensystems ansieht, daraus die geeigneten Prinzipien für die Behandlung zu geben. Man müsse darauf hinwirken, die Nervenkraft wieder herzustellen, die Verdauung und Assimilation zu bessern und die Haut zu normaler örtlicher Funktion zu reizen. Zur Besserung der Verdauung fand er am meisten bewährt Acid. nitromuriatic. mit Gentiana und Cort. aurant, als mildes Aperiens gab er Extr. colocynth. und hyoscyam. a. a., als Nervina: Chinin und Eisen, wenn alles fehlschlug, Arsen. Als örtliches Reizmittel: Wachholderbeertheerseife u. s. f. Greenhow empfahl neben den tonischen Mitteln und kräftiger Diät wegen des chronisch entzündlichen Prozesses absolute Ruhe und Vermeidung jeder körperlichen und geistigen

Überanstrengung. Besonders aber warnt er auch, selbst bei habitueller Verstopfung, vor dem Gebrauch der Laxantien, da diese nicht selten den tötlichen Ausgang beschleunigten. Gegen die Übelkeit und das Erbrechen empfiehlt er Eis, Soda, Brandy, Brausemischung etc. Nach Revillout[97]) hat die Bronzekrankheit zuweilen einen anscheinend guten Verlauf und kann selbst in Genesung (?) übergehen. Empis sah diese nach mehrmonatlichem Gebrauch von Jodkalium.

Interessant sind Andersons[98]) Prinzipien der Behandlung. Da diese Krankheit in der Regel auf einer „skrofulösen Affektion" der Nebennieren beruht, so wendet er wie bei anderen örtlichen skrofulösen Leiden antiskrofulöse Mittel an: örtlich: spanische Fliegenpflaster auf die Nierengegend und innerlich: Leberthran, daneben Ruhe, gute Kost, Wein mit gutem Erfolg. Nach $3^1/_2$ Monaten fühlte sich Patient wieder völlig wohl, kräftiger, energischer etc. Körpergewicht von $98^1/_4$ auf 123 Pfund gestiegen.

Semmola[99]) sah wie Wilson und Havershon durch eine drei Monate lang fortgesetzte systematische elektrische Behandlung, also durch Kräftigung des Nervensystems, ein Schwinden der Bronzehaut sowie der anderen Addison'schen Erscheinungen.

In neuester Zeit gab Cantani[100]) einen kurzen Bericht über die Behandlung des Morbus Addisonii. Die Hauptsache sei die Hygiene und die Diät, mit der man einige Arzneimittel verbinden könne, wie Chinadecoct des Morgens, Liquor Fowleri bei der Mittagsmahlzeit, ferrum lacticum des Nachmittags, phosphorsauren Kalk des Abends; gegen heftiges Erbrechen Morphium und Extr. Belladonna, bei Prostration der Kräfte Äther und Eis, ausserdem kann man Limonade von Salz-, Milch- oder Phosphorsäure geben. Die vielfach angewandten Jodsalze hält Verfasser für zweckmässig, nicht jedoch die Bromsalze, die er als geradezu schädlich verwirft.

Mit der epochemachenden Entdeckung von Koch scheint auch die Behandlung dieser Krankheit in ein neues Stadium gerückt zu sein, mit welchem Rechte wohl, das zeigt am deutlichsten die statistische Erfahrung, nach der bei den meisten Fällen Addison'scher Krankheit eine Tuberkulose der Nebennieren nachgewiesen werden konnte. Noch ehe man dieses „melasma suprarenale", eine Bezeichnung, die nach den heutigen Anschauungen nicht mehr zu Recht bestehen würde, kannte, wurden Fälle von Tuberkulose der Nebennieren beobachtet (Baillie, Louis etc., s. Einleitung).

Schon die kurze statistische Mitteilung aus dem Jahre 1856 ergab unter 17 Erkrankungsarten der Nebennieren 9 mal Tuberkulose, 3 mal wahrscheinlich Tuberkulose in regressiver Metamorphose, 2 mal Krebs, 2 mal seröse Cyste, 1 mal Cirrhosis. Unter den 15 Fällen ohne Bronzehaut, die Harley zusammenstellte, findet sich kein einziger Fall von Nebennierentuberkulose, so dass schon hieraus das Zusammenfallen von Bronzehaut und Nebennierentuberkulose sehr auffällig wird. Die Erkrankungsart bestand zum grossen Teil aus Krebs, Apoplexie, fettiger Degeneration, seltener aus Apoplexie, Atrophie, amyloider Degeneration und seröser Cyste.

Nach Wilks ist der Prozess in den Nebennieren bei der Addison'schen Krankheit eine Art skrofulöser Ablagerung, die halbdurchscheinend, weich, homogen und speckähnlich erscheint und einige abortive Kerne oder Zellen enthält. Diese Masse zerfällt später zu einer trüben, gelblichen Masse, erweicht zu einem käsigen Brei und hinterlässt zuletzt einen kalkigen Rückstand. Wo also die beiden letzten Prozesse stattgefunden haben, muss schon seit Jahren eine Erkrankung der Nebennieren bestehen. Der Zusammenhang mit Tuberkulose ist nach Wilks sehr zweifelhaft, vielmehr ist derselbe geneigt, den ganzen Prozess als „einen chronisch entzündlichen", mit tuberkelähnlichem Exsudat, der allein imstande sei, Bronzehaut herbeizuführen, zu bezeichnen. Jaccoud fand bei 75 Fällen 47 mal Tuberkulose, Martineau in 59 Fällen folgende Veränderungen: Tuberkulose der Nebennieren allein 16 mal, daneben gleichzeitig in anderen Organen 14 mal, Krebs der Nebennieren allein 1 mal, gleichzeitig in anderen Organen 8 mal, ferner Meissner von 52 Fällen 38 mal Tuberkulose, davon 22 mal combiniert mit Lungentuberkulose, Hayden[101]) beobachtete unter 34 Fällen 21 mal Tuberkulose oder Fibrotuberkulose, 5 mal wahrscheinlich Tuberkulose. Schon aus diesen kurz angegebenen Daten erhellt zur Genüge das Überwiegen der tuberkulösen Affektion der Nebennieren bei Morbus Addisonii. Wenn auch in den ersten Jahren seit dem Bekanntwerden dieser Krankheit die Ansichten der Autoren über die Natur des Krankheitsprozesses auseinander gingen, so nahmen doch die meisten eine „skrofulöse oder tuberkulöse Affektion" derselben an (Child, Hayden, Cayley, Virchow, Trousseau u. a.).

Eine bei weitem umfassendere Statistik gibt Averbeck. Derselbe stellte 332 Fälle von Nebennierenerkrankung zusammen, davon

sind entzündlicher (offenbar meist tuberkulöser) Natur 267 (214 mit Morbus Addisonii), daher kam auch Verfasser zu dem Resultate, dass nur bei entzündlichem Zustande der Nebennieren Morbus Addisonii auftrete. Für die Häufigkeit der Tuberkulose der Nebennieren sprechen ferner die statistischen Angaben Lewins[102]). Derselbe fand in 298 Fällen von Morbus Addisonii 211 mal Tuberkulose der Nebennieren, in 65 Fällen bestand daneben gleichzeitig Lungentuberkulose, in 15 mehr oder weniger allgemeine Tuberkulose. Auf Grund dieser Angaben sind wir denn sicher dazu berechtigt, in den meisten Fällen der Addison'schen Krankheit eine Tuberkulose der Nebennieren oder anderer Organe anzunehmen. In einer weit geringeren Anzahl von Fällen sehen wir den Addison'schen Symptomenkomplex infolge von Carcinom oder Sarkom entwickelt. So sind wir denn auch in unserem Falle, wo es sich um einen 19jährigen Menschen handelt, von vorne herein zu der Annahme einer tuberkulösen Grundlage der Addison-schen Krankheit berechtigt; Carcinom ist bei dem jugendlichen Alter des Patienten auszuschliessen; es bliebe demnach nur die Differentialdiagnose zwischen Tuberkulose und sarkomatöser Degeneration bestehen. Da indessen letztere nur sehr selten (Fleiner) als Ursache der Addison'schen Krankheit gefunden wurde, so würden wir schon per exclusionem zu der am meisten wahrscheinlichen Annahme von Tuberkulose kommen.

Die neueste Zeit hat uns nun ein anderes Mittel, das Tuberkulin, an die Hand gegeben, mittelst dessen wir die Natur dieses Prozesses ebenfalls nur „bis zur grössten Wahrscheinlichkeit" erschliessen können, eine absolut sichere Diagnose wird durch das Tuberkulin nach den bisherigen Erfahrungen nicht ermöglicht. Dasselbe wurde in unserem Falle nicht allein in diagnostischer, sondern ganz besonders auch in therapeutischer Beziehung angewandt. Letzteres mag wohl sicherlich gerechtfertigt erscheinen, wenn man bedenkt, dass bis jetzt kein einziges Mittel existiert, das im Stande wäre, diesem unaufhaltsamen malignen und fast immer tuberkulösen Prozess erfolgreich zu begegnen. Bevor wir indessen auf die Frage näher eingehen, wie das Mittel in solchen Fällen wirken kann, ferner ob es überhaupt wirkt und einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf ausübt, soll zunächst die Krankengeschichte angeführt werden:

Patient 19 Jahre alt, Knecht. Mutter und zwei Brüder derselben an Phthise gestorben, zwei Schwestern als kleine Kinder. Vater und zwei Brüder gesund. In seiner Jugend häufig kränkelnd, ohne je ernstlich krank gewesen zu sein. Beginn seines Leidens unter Fiebererscheinungen und Leibschmerzen vor zwei Jahren im Frühling ohne bekannte Ursache. Das Fieber bestand nur einige Tage, die Schmerzen vier Wochen. Dasselbe wiederholte sich im letzten Jahre um dieselbe Zeit und ebenso in diesem, wo Patient anfangs Mai erkrankte. Das Fieber bestand wieder ca. 3 Tage, dabei auch Nachtschweisse, ausserdem wie früher Leibschmerzen, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme mehrmals des Tages auftraten, im Epigastrium sassen und den Patienten zwangen, sich niederzulegen. Dabei bestand Obstipation, die auf Arznei verging. Seit acht Tagen wieder retardierter Stuhl. Kein Erbrechen, keine Symptome von Seiten der Brustorgane. Klage über ungemeine Mattigkeit, Lahmheit in Armen und Beinen. Appetit gut. Kein besonderes Durstgefühl, starke Abmagerung, Gewichtabnahme 10 Pfund in vier Wochen. Im März noch 113 Pfund Körpergewicht. Am Urin nichts aufgefallen. Keine Ödeme. Patient wegen seines schlechten Aussehens von Bekannten angeredet. Kein Ikterus.

Status praesens: Pat. gracil gebaut, von mässiger Muskulatur und mässigem Fettpolster. Hautfarbe am ganzen Körper stark braun pigmentiert, fleckig. Überall kleine Pigmentmäler. Hals stärker pigmentiert als Brust, die mit Pigment gesprengelt erscheint. Stark braune Hände, Nägel auffallend weiss, ebenso Vola manus. Am Abdomen ebenfalls dunklere Färbung, besonders ausgesprochen an den Genitalien. Die mittleren Partieen des Hodensacks sind intensiv verfärbt, selbst Urethralmündung pigmentiert, Praeputium blass. Pigmentierung setzt sich bis in die Afterspalte fort. Ferner auffallend die dunkle Färbung der Mammillae und Axelhöhle bei einem blonden Menschen. Perlweisse Conjunctiva gegenüber der braunen Pigmentierung des Gesichts. An vielen Stellen der Lippen- sowie Mundschleimhaut schwarzbraune Pigmentflecken. Die Wangenschleimhaut erscheint auf beiden Seiten durch die Anordnung der Pigmentablagerung marmoriert. Selbst das Gaumensegel und die Zungenspitze enthalten punktförmige Pigmentspritzerchen. Lippen leicht cyanotisch.

Thorax normal; Oberschlüsselbeingrube etwas eingesunken. Brustorgane, besonders Lungenspitze ohne Anomalien. Herztöne etwas schwach, aber rein. Inspektion des Abdomens: eingezogen, keine Asymmetrie, nirgends etwas vorgetrieben. An verschiedenen Stellen im Epi- und Hypogastrium druckempfindlich. Kein Tumor, kein Ascites. Leberdämpfung etwas verbreitert. Milzdämpfung etwas vergrössert, nicht palpabel. Besondere Palpation der suprarenalen Gegend ergibt einen negativen Befund. Reflexe normal. Urin ziemlich blass, kein Gallenfarbstoff, klar und sauer. Spezifisches Gewicht 1014, ohne Zucker und Albumin. Puls 76, regelmässig, klein, leicht zu komprimieren. Stuhl braun pigmentiert, enthielt nichts Abnormes. Patient abgemagert, von kachektischem Aussehen.

Ord.: Diät. Priesnitz um den Leib.

9. VI. Temp. 37,8. Puls 84. Ohne Schmerzen.

10. VI. bis 15. VI. Temp. schwankt zwischen 36,7—37,5. Anfangs Nierengegend auf Druck schmerzhaft, auch spontane Schmerzen im Leib, am 14. VI.

nachts etwas Schmerzen in der Magengegend. Zeitweise Nachtschweisse, in der letzten Nacht Kopfschmerzen. Stuhl regelmässig von grauer Farbe.

15. VI. Nachmittags 4 Uhr: I. Injektion von 0,001 Tuberkulin.

16. VI. Temp. 36,7. Puls 84. Urin kein Albumen. Stechende Schmerzen im Epigastrium, Kopfschmerzen. Auf den Lungen nichts nachweisbar.

17. VI. Temp. 37,3—36,6. Puls 96—100. Nachts Schmerzen in der Magengegend. Epigastrium u. Nierengegend druckempfindlich. Gewichtzunahme 1,4 Pfd.

18. VI. bis 19. VI. Temp. 37,0—37,7. Puls 76—96. Die Beschwerden im Wesentlichen dieselben. Im Stuhl, der regelmässig, nichts Besonderes mikroskopisch nachzuweisen.

19. VI. Abends 6 Uhr: II. Injektion von 0,005 Tuberkulin.

20. VI. Temp. 37,8—38,8. Puls 104—108. Keine besonderen Erscheinungen. Kopf- und Leibschmerzen. Heute morgen 5 Uhr etwas Frost. Auf den Lungen nichts nachweisbar. Urin klar. Kein Albumen.

21. VI. Temp. 37,6—38,1. Puls 100—96. Schmerzen im Leib. Etwas Brechreiz und Schmerzen im rechten Auge, das druckempfindlich ist. Zunge rein, keine besonderen Erscheinungen.

22. VI. bis 24. VI. Temp. 36,9—37,6. Puls 76—100, meist 96. Kein Albumen, Etwas schleimigen Auswurf. Ohne Schmerzen. Epigastrium noch druckempfindlich. Gewichtsabnahme 0,8 Pfund.

24. VI. Abends 6 Uhr: III. Injektion von 0,006 Tuberkulin.

25. VI. Temp. 39,7. Puls 104. 6 Uhr Frost. Starke allgemeine Reaktion; 24 Stunden dauernd; Temperatur bis 40,0, örtlich nichts. Keine besondere Druckempfindlichkeit des Leibes, kein Milztumor, Lungen frei. Kopfschmerzen.

26. VI. Temp. 37,3—37.3. Puls 100—96. Kein Schweiss, keine Schmerzen, etwas Auswurf.

27. VI. Temp. 36,9. Puls 88. Rechts vorne unten etwas Stechen beim Atmen.

29. VI. Temp. 36,3—37,0. Puls 88—96. Appetit gut. Mattigkeitsgefühl noch vorhanden.

29. VI. Abends 6 Uhr: IV. Injektion von 0,005 Tuberkulin. Etwas schwächere Reaktion, von früh 4 Uhr ab bis nächste Nacht 12 Uhr: Maximum 38,5. Keine örtliche Beschwerden. Urin kein Albumen.

1. VII. Temp. 37,6. Puls 96. Nachts Kopfschmerzen, Schweiss. Grosses Mattigkeitsgefühl. Gewichtszunahme 1,6 Pfund.

2. VII. Temp. 36,9. Puls 96. Pigmentierung der Haut noch sehr deutlich. Sklera, Fingernägel und Handteller heben sich sehr deutlich, namentlich letztere, durch fast abnorme Weissheit des Aussehens von der übrigen Haut ab. Mundschleimhaut an den Wangen ebenfalls noch bläulich pigmentiert.

4. VII. Temp. 36,8. Puls 92. Links oben einige giemende Rhonchi. Blutbefund nichts besonderes.

5. VII. Temp. 37,1. Puls 88. Abends 6 Uhr V. Injektion v. 0,004 Tuberkulin.

6. VII. Temp. 38,9. Puls 92. Urin kein Albumen. Kopfschmerzen. Von 2 Uhr morgens an etwas Frost. Kein Milztumor. Keine Druckempfindlichkeit des Leibes oder der Nierengegend. Lungen frei.

Temp. 39,2. Puls 98. Am Tage noch Frost, sonst nichts Besonderes.

7. VII. Temp. 37,8—36,6. Puls 104—88. Urin kein Albumen. Kein Schweiss.

8. VII. Temp. 37,7. Puls 100. Urin kein Albumen. Keine subjektiven Beschwerden. Lungen frei. Etwas Auswurf, darin keine Tuberkelbacillen nachweisbar. Subjektives Befinden am ganzen Tage gut gewesen.

9. VII. Temp. 37,8—38,9. Puls 100—104. Kein Auswurf. Keine Klagen. Husten ohne Auswurf.

10. VII. Temp. 38,1—38,2. Puls 104—108. Nachtschweiss. Etwas schleimiger Auswurf. Kein objektiver Befund.

11. VII. Temp. 38,0—37,7. Puls 108—94. Keine Klagen. Objektiv nirgends etwas Bestimmtes. Auswurf wie oben.

12. VII. Temp. 37,9—37,8. Puls 96—96. Urin kein Albumen. Spur von schleimigem Auswurf. Nachtschweiss. Links oben: giemender Rhonchus.

13. VII. Temp. 38,5—38,4. Puls 104—96 wie 12. VII. Links hinten oben: einige trockene und feuchte Rhonchi. Ordi dreimal täglich Kreosot 0,05.

14. VII. Temp. 37,9—37,0. Puls 108—96. Urin kein Albumen. L. v. o. etwas tieferen Schall als rechts. L. h. o. etwas Schallverkürzung. L. v. o. bis zum III. J. R. Rhonchi und etwas verkürztes Exspirium.

15. VII. 37,4—38,0. Puls 100—104. Nachtschweiss. Gewichtsabnahme 1,6 Pfund.

16. VII. Temp. 37,5—38,1. Puls 88—100. Nachtschweiss. Desgl. 17. VII. mit etwas niederer Temperatur.

18. VII. Temp. 37,0—37,3. Puls 104—104. Links v. o. über und dicht unter der clavicula ist der Schall etwas verkürzt. Links h. keine deutliche Schallverkürzung. Verkürztes Exspirium und zahlreiche Rhonchi. Appetit etwas besser. Patient ist eine halbe Stunde aufgestanden.

19. VII.—31. VII. Temp. 36,5—37,5. Morgentemp. niederer als Nachmittagstemp., meist 37. Puls 96—108, meist 100 u. 104. Urin ohne Albumen. L. o. ganz geringe Schalldifferenz. Abwechselnd mehr Rhonchi, verschwinden aber gegen Ende des Monats. L. o. hinten und vorn bleiben geringe Schallverkürzungen bestehen. 22. VII. Gewichtszunahme 1 Pfund. 29. VII. Gewichtszunahme nahezu 7 Pfund. Patient fühlt sich bedeutend wohler, hat sich wieder gut erholt. Die Magenschmerzen sind seit drei Wochen weg, ebenso hat er seit längerer Zeit keine Seitenschmerzen mehr gehabt. Appetit gut, kann essen, was er will, kein Missbehagen danach. Die Speisen werden alle gut vertragen. Seit einiger Zeit ausser Bett.

1. VIII. Temp. 37,2—37,4. Puls 108—104. Scrotum noch schwarzbraun. Mundschleimhaut ebenfalls noch wie früher. VI. Injektion von 0,002 Tuberkulin.

2. VIII. Temp. 37,3. Puls 112. Gegen Morgen Frost, Kopfschmerzen, Brechreiz. Keine lokalen Erscheinungen. Keine Rhonchi. Keine Druckempfindlichkeit des Leibes.

3. VIII. Temp. 37,8. Puls 104. Nachtschweiss. Kein Albumen etc. wie oben.

4. VIII. Temp. 37,2. Puls 104. Resumé: Geringe Fiebersteigerung an zwei Tagen, allgemeine Reaktion mässigen Grades, ohne örtliche Erscheinungen. Die Pigmentflecken im Gesicht haben sich im Laufe der Zeit bedeutend vermehrt. Patient sieht aus, als ob er an manchen Stellen, namentlich am Ohr und dem

Haarboden mit Tinte bespritzt worden wäre. Ferner finden sich diese tief schwarzen bis schwarzbraunen Flecken am Zahnfleisch, der Zungenspitze, der Uvula und dem harten Gaumen. Besonders hat das Pigment auf der rechten Wangenschleimhaut zugenommen. Scrotum noch intensiv braun gefärbt.

Temp. 38,0. Puls 108. Schmerzen auf der linken Seite unterhalb des letzten Rippenbogens beim Atmen. Liegt infolge des Fiebers zu Bett. Die schmerzhafte Gegend etwas druckempfindlich. Auf den Lungen und am Herzen nichts Abnormes zu hören. Puls beschleunigt, klein, weich, leicht zu unterdrücken. Die Haut fühlt sich glatt an, ist in den stärker pigmentierten Gegenden glänzend. Patient fühlt sich nicht mehr so wohl wie vor einigen Tagen. Appetit nicht wesentlich beeinflusst. Patient klagt darüber, dass sich bei jeder geringsten Anstrengung Herzklopfen einstelle (besonders beim Treppensteigen). Herztöne rein, aber schwach.

5. VIII. Temp. 37,0—37,2. Puls 112—108. Kein Schweiss, kein Husten. Gewichtsabnahme 2,6 Pfund. Nachmittag verbrachte Patient ausser Bett, hatte etwas Brechreiz.

6. VIII. Temp. 36,8—37,3. Puls 104—108. Keine Schmerzen.

7. VIII. Temp. 36,9—37,1. Puls 108—104. Abends 6 Uhr VII. Injektion von 0,004 Tuberkulin.

8. VIII. Temp. 37,6—39,0. Puls 124—120. Gegen 2 Uhr Frost und Kopfschmerzen. Keine Schmerzen. Kein Husten. Patient klagt abends über starke Kopfschmerzen. Keine lokalen Erscheinungen.

9. VIII. Temp. 37,6—37,5. Puls 104—104. Vor Mitternacht Schweiss. Keine Kopfschmerzen mehr. Urin kein Albumen. Keine lokalen Erscheinungen.

10. VIII. Temp. 37,1—37,2. Puls 104—104. Nachtschweiss. Resumé: ziemlich beträchtliche Allgemeinreaktion, namentlich Fieber. Keine lokalen Erscheinungen. Weder Husten noch Schmerzen im Leib.

11.—13. VIII. Temp. 36,4—37,6. Puls 106—112. 12. VIII. Gewichtsabnahme 0,6 Pfund.

13. VIII. Temp. 36,8—37,3. Puls 108—108. VIII. Injektion von 0,003 Tuberkulin.

14. VIII. Temp. 38,4—38,4. Puls 108—120. Etwas Kopfschmerz. Wenig Frost. Keine lokalen Erscheinungen. Kein objektiver Befund.

15. VIII. Temp. 36,7—37,4. Puls 104—104. Urin kein Albumen. Resumé: mittlere allgemeine Reaktion. Keine lokalen Erscheinungen.

16.—19. VIII. 36,4—37,7. Puls 96—108, meist 96 u. 100. Urin kein Albumen. Gewichtszunahme 2,6 Pfund.

20. VIII. Temp. 36,5—37,0. Puls 100—108. IX. Injektion von 0,003 Tuberkulin.

21. VIII. Temp. 37,2—37,6. Puls 120—108. Kopfschmerzen, sonst keine Erscheinungen, weder allgem. noch lokal, etwas Brechreiz.

22. VIII. Temp. 36,7—37,2. Puls 104—108. Resumé: geringe allgemeine Reaktion. Kaum Temperatursteigerung. Keine lokale Reaktion.

23.—26. VIII. Temp. 36,6—37,7. Puls 100—108, meist 104. Nichts Besonderes zu notieren. Gewichtszunahme 4,6 Pfund.

27. VIII. Temp. 37,0—37,6. Puls 104—106. X. Injektion v. 0,004 Tuberkulin.

28. VIII. Temp. 37,6—37,5. Puls 112—110. Kopfschmerzen, sonst objektiv und subjektiv nichts. Keine Störungen des Allgemeinbefindens im Laufe des Tages.

29. VIII. Temp. 36,9. Puls 100. Resumé: keine deutlichen subjektive oder objektive Reaktionserscheinungen. Geringe Erhebung der Temperatur. Pigmentierung am Rumpf zeigt keine Veränderung. Im Munde Zunahme der Flecken, nicht im Gesicht.

30. VIII.—3. IX. Temp. 36,6—37,4, meist 37,4. Puls 90—106, meist 96. Keine wirklich deutliche Schallunterschiede auf der Lungenspitze. Keine Rhonchi. Pigment nicht verändert. Patient wird auf seinen Wunsch nach Hause entlassen. Ord.: Kreosot.

An Fällen Addison'scher Krankheit, die bereits einer Tuberkulinbehandlung unterzogen wurden, fand ich deren vier in der Litteratur verzeichnet. Den einen hält Schreiber[103]) nach der intensiven, geradezu beängstigenden Reaktion, die er mit der kleinsten Dosis Tuberkulin erhielt, besonders dazu geeignet, die Frage bezüglich der Pathogenese des Morbus Addisonii in „vollkommener" (?) Weise zu beantworten. Auf Grund der lokalen Reaktion, die sich in heftigen Kreuzschmerzen äusserte, und dem starken Fieber hält obengenannter Autor die Diagnose „Tuberkulose der Nebennieren" für gesichert.

Der andere Fall, von Lehnhartz[104]) mitgeteilt, wurde in diagnostischer wie therapeutischer Hinsicht ausführlich erörtert. Gerade dieser Fall fordert seiner guten Erfolge wegen, die Lehnhartz mit dem Tuberkulin erzielt haben will, zur Nachprüfung der therapeutischen Resultate bei dieser so malignen Krankheit auf. In diesem Sinne scheint unser Fall ganz besondere Aufmerksamkeit zu verdienen, insofern sich an ihm ziemlich genau analysieren lässt, ob wirklich das Tuberkulin im Stande ist, dem perniciösen Verlauf der Krankheit Halt zu gebieten, ferner, ob es uns geeignet erscheint, die früher geübte Behandlungsweise zu verdrängen oder überhaupt nur mit ihr kombiniert zu werden. Die zwei weiteren Fälle sind von Pick[105]) und Weber[106]) beobachtet worden. Letzterer kam zu einer ganz anderen Anschauung als Lehnhartz. Nach der letzten Injektion trat rasch eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein, die Weber abhielten, weitere Injektionen vorzunehmen, trotzdem er inzwischen Kenntnis von dem Erfolg Lehnhartz mit Tuberkulin bei Morbus Addisonii nahm. Die Gründe, die für ihn massgebend waren, vom weiteren Gebrauche des Mittels abzusehen, waren folgende:

1) Die Einwirkung auf die lokale Nebennierenerkrankung sei gleich Null, wenigstens in älteren Fällen.

2) Es sei bedenklich, schon durch das Leiden selbst heruntergekommene Personen der Einwirkung einer pyrogenen, unter Umständen rasch Cachexie erzeugenden Substanz auszusetzen.

Der Verlauf der Injektionen in unserem Falle ist in beigegebener Tabelle übersichtlich zusammengestellt. Der Beginn der Reaktion erfolgte nicht nach einer gewissen Anzahl von Stunden, sondern bei jeder Injektion variierte die Stundenzahl. In gewissem Grade schien die Grösse dieser Zahl abhängig von der Grösse der Tuberkulindosis. Z. B. auf 0,005 (Inj. II) erfolgte der Beginn der Reaktion nach neun Stunden, auf 0,006 nach fünf Stunden. Ebenso Injektion VI und VII. Andererseits sehen wir aber auch bei abnehmender Dosis (Inj. V und VIII) den Beginn der Reaktion früher eintreten, was vielleicht mit der unten noch näher zu besprechenden cumulativen Wirkung des Mittels zusammenhängen mag.

Als Zeit der Injektion wurden die Abendstunden (6 und 7 Uhr) gewählt, wir hätten demnach nach Rosenbach[107]) den Typus der Abendreaktion zu erwarten. Die Merkmale, die obengenannter Autor als charakteristisch angibt, sind folgende: 1) später Beginn; 2) verhältnissmässig schnelles Erreichen der Acme; 3) kurzdauerndes Fieber, jedenfalls kürzer als das auf eine gleichgrosse Früheinspritzung folgt; 4) relativ niedriges Maximum.

In unserem Falle finden wir die für die Abendinjektion charakteristischen Punkte durchaus nicht in eclatanter Weise vertreten; der Beginn der Reaktion trat bei den einzelnen Injektionen eigentlich nicht wesentlich später auf, als er seither nach Frühinjektionen beobachtet wurde. Dass die von Koch angegebene Zahl (6 Stunden nach der Injektion als Regel) nicht haltbar war, ergab die ungeheuere Anzahl der nachfolgenden Beobachtungen. In sofern wird also der Begriff „verspätete Reaktion“ keine Berechtigung haben, als sich bis jetzt noch keine feststehende Norm aus der Reihe der Beobachtungen herausgebildet hat, vielmehr die grösste Ungesetzmässigkeit in dieser Beziehung herrscht. Auch in unserem Falle sehen wir den Beginn der Reaktion bald nach 9, bald nach 13 oder 4 Stunden eintreten, ohne dass wir im Stande wären, den Grund hierfür in einem ganz bestimmten Momente zu finden.

Ferner wäre ein verhältnismässiges rasches Erreichen der Acme in unserem Falle auch nicht zu konstatieren, es ergibt sich dagegen ein auffallend spätes Eintreten der Acme, besonders charakterisiert durch ein relativ regelmässiges Verhalten, indem die Acme meist nach 20—26 Stunden auftrat und gewöhnlich auf 8 Uhr Nachmittags fiel. In einer einzigen Ausnahme (VIII. Injektion) wurde die Acme vormittags verzeichnet. In sofern glaube ich, hat die Abendinjektion einen Vorteil, als der Gipfel des Reaktionsfiebers nicht in die späten Abend- oder Nachtstunden fällt und so besser und sicherer konstatiert werden kann.

Was nun den dritten Punkt, die Fieberdauer anbetrifft, so lässt sich ebenso wie beim ersten Punkt durchaus keine Gesetzmässigkeit aufweisen.

Die Höhe des Fiebers war im Allgemeinen eine mässige und brachte keine gefahrdrohenden Erscheinungen mit sich, so dass man sich hätte genötigt gesehen, die Behandlung dauernd zu unterbrechen. Nur einmal erfuhr sie eine längere Unterbrechung, weil sich nach der V. Injektion ein einige Tage andauerndes Nachfieber eingestellt hatte. Dasselbe hatte einen remittierenden, zum Teil auch intermittierenden Charakter und mag vielleicht als Resorptionsfieber aufgefasst werden dürfen, vielleicht stand es auch, was näher liegt anzunehmen, mit dem sich ausbildenden Bronchialkatarrh in Zusammehang.

In den meisten Fällen war das Fieber von einer Steigerung[108]) der Pulsfrequenz begleitet, die im Allgemeinen der Höhe des Fiebers entsprach. In unserem Falle war infolge der leichten fieberhaften Reizung, die zur Zeit der Aufnahme des Patienten ins Spital bestand, auch eine mässig gesteigerte Pulsfrequenz vorhanden. Dieselbe bestand auch an den folgenden Tagen fort, obwohl die Temperatur bereits zur Norm zurückgekehrt war. Diese Beobachtung darf uns durchaus nicht auffallend erscheinen, zumal fast bei jedem Fall von Morbus Addisonii Störungen von Seiten des Herzens, sowie des Pulses wahrzunehmen sind. Schon Addison hob neben den anderen bekannten Symptomen die Schwäche der Herzaktion, sowie die Beschaffenheit des Pulses als besonders charakteristisch hervor, auf deren Erklärung weiter unten eingegangen werden soll.

Hier ist zunächst eine andere interessante Beobachtung zu erwähnen, dass auf die erste Injektion von 0,001 gr Tuberkulin keine

besonderen Allgemein- noch Lokalsymptome auftraten, der Puls indessen bei normaler Temperatur eine stetige Zunahme von 84 auf 100 Pulsschläge in der Minute erfuhr. Es drängt sich uns somit die Frage auf, ob man dazu berechtigt ist, diese Erhöhung der Pulsfrequenz ohne Auftreten anderer markanten Allgemeinsymptome als „erfolgte Allgemeinreaktion“ zu bezeichnen.

Nach den Mitteilungen, die die Litteratur aufzuweisen hat, darf man diese Fragen entschieden bejahen. Gluzinsky[109]) fand die Pulsbeschleunigung nicht im Verhältnis zur Temperatursteigerung stehend, ja sogar manchmal an Stelle der letzteren als Zeichen der allgemeinen Reaktion eine Erhöhung der Pulsfrequenz.

Nach Weber[110]) schien die Pulsfrequenz stärker beeinflusst zu werden als die Fiebertemperatur. In einer Anzahl von Fällen, wo kein Fieber nach der Injektion bestand, war eine erhöhte Pulsfrequenz zu registrieren. Spillmann und Haushalter[111]) kamen zu der Anschauung, dass die gesteigerte Pulsfrequenz begründet sei in der Einwirkung der Lymphe auf den Cirkulationsapparat; daher könnte sie bei Abwesenheit jedes anderen Phänomens als Reaktionszeichen aufgefasst werden. Jaruntowsky[112]) beobachtete neben dem gleichen Verhältnis der Atmung und des Pulses zur Temperatur oft auch Beschleunigung von Puls und Atmung ohne Temperatursteigerung. Es mag uns diese Thatsache durchaus nicht befremden, wenn wir diejenigen Fälle betrachten, bei denen die Einwirkung auf das Herz so ausgesprochen war, dass man mit Recht das Tuberkulin zu den Herzgiften zählen kann. Zuerst beobachtete Bäumler[113]) in mehreren Fällen Beeinflussung des Herzens und der Blutgefässe, riet daher in Fällen, wo die Intaktheit des Herzens nicht absolut sicher stand, zu besonderer Vorsicht.

In einem Falle[114]) von Diabetes und vorgeschrittener Lungentuberkulose erfolgte nach 2 mgr am zweiten Tage nach der Einspritzung unter Herzschwäche der Tod[115]). Mosler beschreibt einen Fall mit heftigen Collapserscheinungen und Herzschwäche nach 3 mgr. Ausser diesen sind noch zahlreiche Fälle[116, 117 u. 118]) veröffentlicht worden, bei denen trotz der kleinsten Dosen und der grössten Vorsicht plötzlicher Tod durch Herzparalyse erfolgte.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend wäre eigentlich in jedem Falle von Morbus Addisonii, wo Störungen von Seiten des Herzens vorliegen, die Anwendung des Tuberkulin contraindiziert. Auch in

unserem Falle scheint das Herz, wenn auch nur in geringem Grade affiziert zu sein, da Patient bei etwas forcierteren Bewegungen über Herzklopfen klagte. Bedrohliche Erscheinungen von seiten des Herzens traten trotzdem während der Tuberkulinbehandlung nicht auf. Der Puls schwankte allerdings zwischen 94 und 124 und war besonders in der letzten Zeit der Tuberkulinkur auch in den fieberfreien Tagen beträchtlich erhöht. Trotzdem würde es zu gewagt erscheinen, wollte man aus diesem Zustande auf eine weitergehende Schädigung des Herzmuskels durch das Tuberkulin schliessen, zumal doch schon zu Beginn der Behandlung der Puls ziemlich erhöht war.

Was nun weiter die lokale Reaktion in unserem Falle betrifft, so traten in den ersten fünf Injektionen durchaus keine so markanten Erscheinungen auf, dass wir daraus einen absolut sicheren Schluss auf einen Krankheitsherd etwa in den Nebennieren oder Lungen hätten ziehen dürfen. Im Allgemeinen beschränkten sich die Klagen des Patienten auf stechende Schmerzen im Epigastrium, in der Magengegend, Leibschmerzen, etwas Stechen beim Atmen (III. Injektion), Brechreiz und Schmerzen im rechten Auge (II. Injektion). Der schleimige Auswurf war minimal und hatte nichts Charakteristisches, keine Tuberkelbacillen.

Erst nach der V. Injektion trat eine Abweichung von dem gewöhnlichen Verhalten des Patienten ein. Das Fieber wurde trotz abnehmender Dosis continuierlich, ohne dass in den nächsten Tagen sich ein objektiver Befund ergab. Nach sieben Tagen stellte sich eine leichte Bronchitis ein mit Schallverkürzung und Rhonchi links oben vorn und hinten. Sofort musste man sich natürlich fragen, ob diese accidentelle Erkrankung in der That rein zufällig oder ob sie nicht der Ausdruck einer bisher latenten Lungentuberkulose ist, die durch die Tuberkulinkur gleichsam zu Tage befördert wurde.

Die Frage der latenten Lungentuberkulose ist in der Litteratur vielfach erörtert, ich werde bei der Besprechung der diagnostischen Bedeutung des Mittels noch näher darauf zu sprechen kommen. Hier interessiert uns vor allem, die Frage zu entscheiden, ist die hinzugetretene Bronchitis tuberkulöser Natur oder nicht. Zur Lösung dieser Frage scheint mir besonders dienlich der Fall von Renvers[119]) zu sein, der sich dem unsrigen ansserordentlich ähnlich zeigt. Typische Reaktion nach Injektion von 0,003 Tuberkulin bei einer an Niereneiterung leidenden, nicht tuberkulösen Patientin. Bei mehrfach wieder-

holter, stets von Fieber begleiteter Reaktion trat Husten und schleimiger Auswurf ein, der frei von Tuberkelbacillen befunden wurde. Die wiederholte Untersuchung ergab nunmehr einen leichten Katarrh unter der rechten Clavicula, verschärftes Vesiculäratmen und einzelne trockene und feuchte Rasselgeräusche. Schall etwas abgeschwächt. Auch hier wurde die Möglichkeit einer latenten Tuberkulose erwogen, aber wieder fallen gelassen, weil keine Bacillen vorhanden und die Lungenerscheinungen wieder nach zwei Tagen schwanden. In unserem Falle ging ebenfalls der Katarrh nach sechs Tagen vollständig zurück. Auch von Leyden[120]) sind Patienten, welche keine Erscheinungen von Lungentuberkulose darboten, beobachtet worden, bei denen nach der erfolgten Reaktion Husten und Rasselgeräusche auftraten, die teils rasch vergingen, teils länger bestanden. Beachtung in dieser Hinsicht verdienen die Versuche an Affen von Grawitz[121]), der die Frage, ob auch bei gesunden Menschen die Ursache des Fiebers durch anatomische Veränderung begründet scheint, zu beantworten sucht. Die Befunde bei diesen Tieren scheinen die Annahme zu rechtfertigen, dass auch beim Menschen in ganz gesunden Lungen Anschoppungen und Entzündungen durch das Tuberkulin hervorgerufen werden können, wie sie bei Sektionen von Virchow[122]) und Hansemann[123]) in den Lungentuberkulosen gefunden wurden.

Diese Thatsachen mögen genügen, um zu beweisen, wie vorsichtig man in der Beurteilung solcher vorübergehender Lungenaffektionen sein muss.

Von Allgemeinerscheinungen war ausser Fieber grosses Mattigkeitsgefühl, das ohnehin schon diese Krankheit charakterisiert, das hervorstechendste Symptom. Es war indessen nie so hochgradig, dass man die Behandlung hätte unterbrechen müssen. Im Allgemeinen hatte Patient sich jeweils nach 3—4 Tagen soweit erholt, dass man von Neuem Injektionen vornehmen konnte. Es musste also jede Reaktion vollständig abgelaufen, oder wie Ewald und Cornil sich ausdrücken, ausgeklungen sein, ehe man zu weiteren Injektionen schritt[124]). Um den Begriff „Ausklingen der Reaktion“ näher zu definieren, muss ausser Sistieren des Fiebers und der Allgemeinerscheinungen besonders der so oft darniederliegende Appetit des Patienten wieder rege geworden sein. Mit Recht hat daher Miculicz[125]) seinen Patienten doppelt so viel Ruhe gegönnt, als die Zeit der Appetitlosigkeit derselben betrug. So machte er Pausen zwischen

zwei und zehn Tagen. Jolly will die letzten Reste der Reaktion geschwunden sehen und erfordert nach einer ausgesprochenen Reaktion als Minimum 5—6 Tage Intervall, also wesentlich länger als der von Koch bezeichnete.

Nach Rosenbach[126]) ist die folgende Injektion nie vor dem dritten Tage vorzunehmen, da sich, wenn stets ein Tag von Injektionen frei bleibt, oft erst nach mehreren Tagen eine auffallende steigende Tendenz der Temperaturkurve auf 38° C. und darüber zeigt. Wieder in anderer Weise verfuhr Rumpf[127]), der im Laufe der Zeit die Pause immer grösser wählte und zuletzt jeden fünften bis achten Tag die Einspritzung einer wirksamen Dosis vornahm.

Eine allgemeine Regel, wie lange man nach einer Injektion warten soll, wird man danach unmöglich geben können. Die Pausen müssen sich nach der Individualität richten und am zweckmässigsten wird wohl dabei das Prinzip des „vollständig Ausgeklungensein der Reaktion“ in die Wagschale fallen.

Was nun die Dosierung des Mittels betrifft, so wurde auch dabei mit der grössten Versicht verfahren. Die Injektion mit 0,001 Tuberkulin, zu rein diagnostischem Zwecke gemacht, ergab keine wesentliche Steigerung der Beschwerden des Patienten, wohl aber eine deutliche Pulsbeschleunigung, die oben näher besprochen ist. Bei der zweiten Injektion wurde 0,005 Tuberkulin injiziert. Über diese Art der brüsken Steigerung der Dosen zu diagnostischen Zwecken wurde von vielen Autoren lebhaft debattiert. Zuerst machte Koch in seinem denkwürdigen Berichte vom 13. November darauf aufmerksam, dass es sich bei allmählicher Steigerung von 0,001 erreichen liesse, einen Kranken fast ohne Fiebertemperatur und für ihn fast unmerklich auf sehr hohe Dosen des Mittels zu bringen. So kann es gelingen, einem unzweifelhaft tuberkulösen Individuum 0,005 und mehr einzuverleiben, ohne dass eine Reaktion eintrete, während es bei rascher Steigerung der Dosis sicher mit einer lebhaften Reaktion geantwortet hätte. Daraus zieht Leichtenstern[128]) den berechtigten Schluss, dass man zu rein diagnostischen Zwecken nicht mit successiver Dosissteigerung vorgehen dürfe, sondern eine Pause eintreten lassen müsse, um darauf bei entsprechendem Zustande des Patienten sofort mit einer grösseren Dosis (5—10 mmgr) zu beginnen. Die Beobachtung Kochs ist noch von vielen anderen Autoren bestätigt worden, es scheint somit gleichsam eine Angewöhnung[129—132]) des Patienten an

dieses Mittel stattzufinden. Worauf diese beruht, ist wohl schwerlich definitiv zu beantworten, zumal nicht bei allen Patienten in dieser Weise eine Angewöhnung an das Mittel stattfindet, sondern ein gerade entgegengesetztes Verhalten, eine cumulative Wirkung eintritt, sogar selbst dann, wenn man bei derselben, anfangs wirkungslosen Dosis blieb[133–136]). Ganz überraschend ist sogar die Beobachtung von Burchardt[137]), dass bei Anwendung von kleineren Dosen als die vorhergehenden betrugen, eine viel heftigere Allgemeinwirkung eintrat, als zuvor. Diese Thatsachen müssen uns um so merkwürdiger erscheinen, als wir von Anfang an geneigt waren, anzunehmen, dass die tuberkulösen Stellen mehr und mehr zerstört werden, womit natürlich auch eine geringere Reaktion Hand in Hand gehen müsse. Gerade diese Nebenwirkung scheint zu zeigen, dass die allgemeine Reaktion nicht wesentlich von den Gewebsveränderungen abhängig ist, sondern zum Teil auch dem Mittel nach Art des Digitalis eine cumulative Wirkung auf den Zirkulationsapparat zukommt. Nach Leichtenstern beruht die cumulative Wirkung vielleicht auf Differenz der Geschwindigkeit der Resorption, oder die ersten erfolglosen, gering wirkenden Dosen wirken gewissermassen aufschliessend auf den anfänglich der Zirkulation schwerer zugänglichen örtlichen Krankheitsprozess.

Diese cumulative Wirkung ist immerhin eine Erscheinung, die den typischen Verlauf der Tuberkulinkur stört und auch nicht ohne Gefahr ist. Mit Recht suchte man daher diesen störenden Faktor zu vermeiden. Biedert[138]) suchte dies zu erreichen durch den Gebrauch kleiner Dosen und vorsichtiger Steigerung derselben bei öfterem Aussetzen der Injektion. Prüfen wir unsern Fall auf diese Wirkungsweise, so sehen wir sie auch hier in eclatanter Form vertreten. Die IV. Injektion mit 0,005 Tuberkulin ergab keine Reaktion, die V. mit 0,004 ein Fieber von 38,9, das im Verlaufe des Tages bis auf 39,2 stieg, allmählich abfiel, aber ca. 10 Tage in schwankender Höhe von 37,4 bis 38,5 bestehen blieb. Trotzdem man also nach der IV. vollständig fieberlos und ohne Allgemeinerscheinungen verlaufenen Injektion drei Tage abwartete, ehe man die V. Injektion vornahm, so ergab sich hierbei eine doch ganz exquisite cumulative Wirkung dieses Mittels. Der Typus der Angewöhnung ist in unserem Falle nicht vorhanden; mit steigender Dosis trat im Allgemeinen auch höheres Fieber auf, mit abnehmender weniger hohes. Nach diesen interessanten Einzel-

heiten wäre nun die Frage zu erwägen, welchen Aufschluss uns das Mittel in diagnostischer Hinsicht brachte. Auch hierin sind die Meinungen vieler Autoren geteilt; die einen begrüssten das Tuberkulin als ein Mittel, das im Stande sei, uns selbst die verstecktesten tuberkulösen Herde zu Tage zu fördern, sie halten es bei eingetretener lokaler Reaktion für absolut beweiskräftig, die anderen verhalten sich auf Grund der eingetretenen typischen Reaktionen bei zweifelsohne Nichttuberkulösen (durch Sektionsbericht bekräftigt) äusserst reserviert und gestehen dem Mittel einen nur sehr beschränkten Wert zu.

So spricht Ewald[139]) von einer Aufdeckung einer latenten Tuberkulose, falls das Mittel bei anscheinend Gesunden reagiert. Nach Riegner[140]) bewährte sich das Tuberkulin als „Aufstöberungsmittel" versteckter Herde (Fälle von Coxitis und Lupus). Irsai[141]) lernte es als glänzendes diagnostisches Hilfsmittel kennen, indem die im Kehlkopf resp. an der Epiglottis beobachteten Veränderungen ausschliesslich durch das Mittel zu Tage getreten sind. Wenn wirklich dem Tuberkulin eine so weittragende diagnostische Bedeutung zukommen soll, dass es im Stande ist, tuberkulöse Herde, die friedlich und schadlos im Organismus schlummern, aufzudecken, dann darf man doch wohl mit Recht die Frage stellen, was hiermit dem menschlichen Körper genützt oder geschadet ist. Würde nicht diese Wirkungsweise eine eminente Gefahr für das Individuum bedeuten, wenn Herde, die bereits für den Organismus auf dem Wege der Spontanheilung vielleicht durch Abkapselung unschädlich geworden, von Neuem aufgedeckt würden.

Andererseits können auch bereits bestehende Herde, die in langsamer Entwicklung begriffen sind, durch das Mittel geradezu in ein akutes Stadium gerückt werden, ohne dass damit ein wesentlicher therapeutischer Erfolg erzielt würde. Die Fälle von Phthisis incipiens, die durch die Tuberkulinbehandlung in äusserst rascher Weise letal verliefen, scheinen dafür zu sprechen.

So allgemein, wie Ewald sich ausspricht, darf der Satz der latenten Tuberkulose sicherlich nicht gelten. Mit Recht bestreitet also Auerbach[142]) die Richtigkeit der Behauptung, dass überall da, wo bei scheinbar Gesunden ausgesprochene Reaktion bei kleiner oder mittlerer Dosis von 1—10 mmgr auftrete, latente Tuberkulose bestehe.

Lenhartz[143]) mag wohl recht haben, dass dies in einer Reihe von Fällen zutreffe, sicher aber nicht in allen, zumal doch nunmehr Sektionsberichte[144]) vorliegen, wo Tuberkulose mit absoluter Gewissheit ausgeschlossen werden konnte, trotzdem auf kleine Dosen typische Reaktion auftrat. Fälle von Nichttuberkulösen[145]), die auf kleine Dosen Reaktion zeigten, sind in der Litteratur massenhaft verzeichnet, sind indessen in dieser Frage nicht verwertbar, da man den Einwand der latenten Tuberkulose nicht unbedingt von der Hand weisen kann.

Andererseits finden sich Fälle von ausgesprochener Lungenphthisis[146]) mit und ohne Bacillen, die selbst bei den höchsten anwendbaren Dosen keine Reaktion zeigten. Wie immer auch man diese Fälle zu erklären suchte, soviel geht daraus hervor, dass hierbei das Tuberkulin in seinem differentialdiagnostischen Werte im Stiche liess. Es scheint nach den Erfahrungen, die man an Hand so zahlreicher Fälle machen konnte, dass der diagnostische Wert des Mittels sich mehr auf die Anfangstuberkulosen, Phthisis incipiens concentriert, während die vorgeschrittenen Fälle, in denen es bereits zu Induration, Cirrhose, Verkäsungen gekommen ist, dem Tuberkulin gegenüber sich reaktionslos verhalten. In der That sehen wir denn Phthisen in nicht vorgeschrittenen Stadien auf kleine Dosen prompt reagieren, teils mit allgemeinen, teils mit lokalen Erscheinungen, so dass dieses Mittel immerhin zur Unterstützung der Diagnose verwertbar ist. Jedoch glaube ich, dass man in Fällen, in denen ein Gesunder auf kleine Dosen ganz wie ein Tuberkulöser reagiert, niemals mit absoluter Sicherheit auf einen tuberkulösen Herd schliessen darf, zumal doch die Versuche von Grawitz deutlich zeigen, dass auch bei Gesunden das Fieber durch ähnliche Veränderungen in der Lunge wie bei Tuberkulösen bedingt werden kann. Wie gestaltet sich nun nach diesen erläuternden Bemerkungen die Frage nach der diagnostischen Seite des Mittels in dem Falle von Morbus Addisonii. Hier liegen die Verhältnisse insofern viel einfacher, als Momente in Betracht kommen, die ohnehin schon etwas anderes als Tuberkulose ziemlich sicher ausschliessen lassen. Dazu kommt nun, dass Patient auf die zweite Dosis von 0,005 typische allgemeine Reaktion zeigte. Wo indessen der tuberkulöse Herd zu suchen ist, darf man sicher nicht mit Bestimmtheit aussagen, wahrscheinlich handelt es sich wie in den meisten Fällen von Addison'scher Krankheit um Tuberkulose der Nebennieren.

Sind wir nun so weit in unserer Diagnose gekommen, so sind wir auch sicherlich berechtigt, das Mittel in therapeutischer Hinsicht zu Rate zu ziehen. Um indessen die Einwirkung des Mittels auf die tuberkulöse Prozesse einer oder beider Nebennieren, die wohl anzunehmen sind, zu verstehen, fragt es sich zunächst, welcher Art wir uns die Prozesse vorstellen.

Die typischen Befunde der Tuberkulose, Riesenzellen, Conglomerattuberkel, Tuberkelbacillen sind im allgemeinen sehr wenig gefunden worden. Daraus erklärt sich auch, dass die von Child, Hayden, Caylay, Virchow und Trousseau in den 60iger Jahren vertretene Ansicht einer scrophulösen oder tuberkulösen Affektion der Nebennieren nicht allgemein angenommen wurde. Die Ursache dafür, dass man so selten typische Befunde in den Nebbennieren hat, scheint nach Trübinger[147]) ganz richtig darin zu suchen sein, dass hier wie bei primärer Nierentuberkulose die Tuberkeleruptionen sehr rasch verkäsen, so dass sie selten zur Beobachtung gelangen. In zwei Fällen konnte obiger Autor die für die Tuberkulose charakteristischen Riesenzellen finden, die schon vor ihm Greenhow beobachtete. In neuerer Zeit sind auch Tuberkelbacillen in den Nebennieren nachgewiesen worden[148]).

Trotzdem die Ansichten über die Nebennierenerkrankung in den ersten Zeiten auseinandergingen, so stimmten doch die makroskokopischen und mikroskopischen Berichte überein. Die Nebennieren (Greenhow) sind meist vergrössert, knotig, zeigen im Durchschnitt kaum einen Unterschied zwischen Mark und Rinde, meist ohne normales Gewebe. Die Schnittfläche meist nicht gleichmässig, sondern marmoriert durch die Beimischung von verschiedenen Ablagerungen. Die einen sind halb durchscheinend, fest, auf dem frischen Durchschnitt grau; die anderen erscheinen in Form von unregelmässigen, rundlich opaken, gelben oder rahmfarbigen Massen in diese eingebettet. Zwischen beiden Einlagerungen finden sich alle Übergangsstufen. Zuweilen, namentlich in älteren Fällen sind die Nebennieren nicht vergrössert, sondern verkleinert und bestehen aus dicker, rahmiger Flüssigkeit, in käsiger Masse eingebettet, oder aus kreidiger Substanz. Die opaken Knoten bestehen mikroskopisch aus amorpher Körnchenmasse, die rahmige Masse aus sogenannten Abscessen. Nach Nicholson[149]) prägt sich die Nebennierenerkrankung in zwei Stadien aus:

1) Stadium mit frischem, weisslichem, wachsigem, halb faserigem Gewebe;

2) Stadium mit älteren, gelben, käsigen, kalkigen Ablagerungen.

Am meisten kommen letztere Veränderungen zur Beobachtung, während die Anfangsstadien, wie sie oben beschrieben, sich meistens dann finden, wenn beide Nebennieren erkrankt sind, wovon dann die eine bereits vorgeschrittene oder abgelaufene Prozesse aufweist, während die andere obige Anfangsstadien erkennen lässt. Typische Tuberkel sind, wie oben erwähnt, eine Seltenheit bei der Sektion, es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass zu Lebzeiten des Kranken von dem Augenblick an, wo sich dessen Krankheit äussert, solche in der Nebenniere noch existieren. Die Art und Weise, wie wir uns danach die Wirkung des Tuberkulin vorzustellen haben, wäre natürlich ganz ähnlich, wie die Einwirkung auf die anderen tuberkulös erkrankten Organe, Lunge, etc. Die Wirkungsweise wie bei Lupus ist natürlich ausgeschlossen, da wir es mit keinem oberflächlich gelegenen Teile zu thun haben. Es bleiben daher nur noch folgende von Ziegler[150]) präcisierten Möglichkeiten über.

1) Zerfall und Resorption,

2) Abkapselung,

3) tuberkulös erkrankte Massen werden in gesundes Gewebe umgewandelt.

Heilungsform 3 ist zunächst auszuschliessen, weil ja durch das Tuberkulin nicht die Tuberkelbacillen getötet werden, es also unmöglich ist, dass sich ein Gewebe vollständig regeneriert, in dem der eigentliche Urheber der Erkrankung noch vegetiert.

Die Wirkungsart 2 wäre unzweifelhaft die günstigste, leider spricht nur die Erfahrung dafür, dass dieser Prozess kaum mit Sicherheit beobachtet sein dürfte.

Es bliebe also per exclusionem nur noch die letzte Möglichkeit der Heilung, durch Zerfall und Resorption, übrig. Die Gefahren indessen, die damit notwendigerweise verknüpft sind, sind nicht abzuleugnen. Die Tuberkelbacillen, die in ihrer Wirkungsweise und Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigt werden, obwohl man Zerfallserscheinungen[151]) an ihnen wahrgenommen hat, werden mobil gemacht und können in grösserer Masse in Organe geschwemmt werden, wo sie eine neue Tuberkulose auslösen. [Von anderer Seite wurde darauf aufmerksam gemacht, dass sogar infolge Einwirkung des Tuberkulins

eine Vermehrung der Tuberkelbacillen statthaben könne[152])]. Auch unser Fall gab in dieser Hinsicht zu bedenken. Wie bereits oben erwähnt, stellte sich nach der 5. Injektion continuierliches Fieber, sowie Zeichen eines linksseitigen Spitzenkatarrhs ein, so dass man die Frage nach einer Lungenmetastase auf oben angedeutetem Wege in Betracht ziehen musste. Der kurze Bestand des Katarrhs, sowie andere Momente, wie sie oben gewürdigt sind, liessen uns diese Möglichkeit ausschliessen. Immerhin sind in der Litteratur[153]) viele Fälle verzeichnet, die diesen artificiellen Verbreitungsmodus der Tuberkulose in manifester Weise zu illustrieren scheinen.

Gehen wir in unserer theoretischen Betrachtung weiter, so ergibt sich, dass wir eigentlich bei der Nebennierentuberkulose, um die Wirkungsart 1 zu erzielen, des Tuberkulins, das in dieser Hinsicht nicht ohne Gefahr für den Organismus ist, gar nicht bedürfen. Denn wir haben ja oben gesehen, dass die Nebennierentuberkulose ohne dies schon zu raschem Zerfall, Nekrose und Verkäsung neigt und sich bald in einem für den Organismus unschädlichen Zustand, Verkalkung, Abkapselung u. dergl. repräsentiert. Das letzte Stadium von Nebennierenerkrankung, wie es oben charakterisiert, besteht doch wohl in den meisten Fällen von Addison'scher Krankheit bereits zu der Zeit, wo Patienten überhaupt Behandlung nachsuchen. In solchen Fällen könnte nach unseren theoretischen Betrachtungen das Tuberkulin gar keinen Wert für die bereits nekrotischen, verkästen, verkalkten und abgekapselten Herde besitzen, da es bekanntlich auf diese keinen Einfluss ausübt[154]).

Sehen wir nunmehr von diesen theoretischen Betrachtungen, die uns nicht gestatten, ein positives Resultat zu ziehen, ab und wenden uns in ganz objektiver Weise der Beurteilung des therapeutischen Erfolges in unserem Falle zu, so fragt es sich zunächst, wonach man eigentlich den therapeutischen Wert in unserem Falle bemessen will. Bei der Lungentherapie ist die Frage leicht zu beantworten. Einen Phthisiker finden wir von dem Mittel günstig beeinflusst, wenn die physikalischen Symptome sich mehr dem Normalen nähern, der Auswurf abnimmt, die Bacillen im Sputum schwinden, geheilt werden wir ihn erst dann nennen, wenn der Patient ledig aller seiner früheren Beschwerden seinem Beruf wieder nachgehen kann und sich, worauf Klemperer[155]) mit Recht viel Wert legt, in seiner früher gewohnten Weise ernährt, ohne dabei an Gewicht zu verlieren.

Bei der Addison'schen Krankheit werden wir von einer Besserung sprechen, wenn die so charakteristischen Hauptsymptome, allgemeine Kachexie, Prostration der Kräfte u. dgl. in ihrer Intensität nachlassen, der Appetit sich einstellt; von einer Wiederherstellung des Patienten wird man nur dann reden dürfen, wenn sich das so wichtige Symptom, wonach die ganze Krankheit benannt ist, die Hautverfärbung, wieder aufhellt, oder doch wenigstens die gleiche bleibt. Gerade darin ist uns meiner Ansicht nach ein Massstab gegeben, mittelst dessen wir entscheiden können, ob die Krankheit progressiv oder zum Stillstande gekommen ist. Solange also die Hautverfärbung fortschreitet, lässt sich nicht von einer Beeinflussung der Krankheit in ihrer Hauptursache reden, sondern höchstens von einer symptomatischen Besserung. Eine solche können wir in unserem Falle auch konstatieren. Wir müssen unbedingt zugestehen, dass sich Patient während der Hospitalbehandlung und der Tuberkulinkur rasch und wesentlich erholte.

Nach der 5. Injektion in der Zeit vom 19. VII.—31.VII. fühlte sich Patient bedeutend wohler, die Magenschmerzen waren seit drei Wochen weg, seit längerer Zeit ohne Seitenschmerzen, hat guten Appetit, befindet sich seit einiger Zeit ausser Bett.

Während der Tuberkulinkur fühlte sich Patient äusserst matt und angegriffen, hatte nach der 5. Injektion ein continuierliches, leicht remittierendes Fieber, unter dessen Einfluss Patient wieder einige Pfund von seinem Körpergewicht verlor, während er vorher keine unbedeutende Gewichtszunahme zu verzeichnen hatte.

Gerade in die Zeit, wo die Tuberkulinkur ausgesetzt wurde, also nach der 5. Injektion, fällt die Periode, wo sich Patient eines wesentlich besseren Befindens zu erfreuen hatte. Es liegt nahe zu fragen, ob wir diese Besserung der Nachwirkung der Tuberkulinkur oder der gut geregelten, tonisierenden Diät zuschreiben sollen. Ich möchte mich für das letztere entscheiden auf Grund der Erfahrung, die Klemperer bei seinen Stoffwechselversuchen an Tuberkulininjicierten machte, wonach eine Gewichtszunahme nur der guten Ernährung zugeschrieben werden könne, während der Stoffwechsel durch das Tuberkulin, wenn auch nicht wesentlich, so doch in geringerem Masse beeinträchtigt werde. Dafür spricht ferner die fast einstimmige Beobachtung der meisten Autoren[156]), dass während der Behandlung

fast immer eine Gewichtsabnahme eintrat, während die Gewichtszunahme meist in der Zeit der Pausen erfolgte.

Trotz der günstigen Beeinflussung der Krankheit durch das Tuberkulin dürfen wir uns doch nicht über den Fortschritt derselben täuschen lassen. Während der Kranke im allgemeinen symptomatisch gebessert entlassen werden konnte, so zeigte sich doch an dem stetigen Fortschreiten der Hautpigmentierung, besonders aber an der Vermehrung der Pigmentflecke auf der Mundschleimhaut, dass dem perniciösen Krankheitsprozesse kein Einhalt geboten war. Somit kommen wir denn zu dem Resultate, dass dem Tuberkulin kein bedeutenderer Einfluss auf den Verlauf der Krankheit zukommt als der Behandlungsweise, wie sie seither vor Entdeckung des Tuberkulins gehandhabt wurde. Wie aus der Einleitung hervorgeht, sind auch durch die sogenannte „tonisierende" Behandlung zahlreiche Fälle ganz ausserordentlich günstig beeinflusst worden, ohne dass man indessen im Stande gewesen wäre, dem unaufhaltsam fortschreitenden Übel definitiv zu begegnen.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass dem Tuberkulin eine therapeutische Wirkung auf den Morbus Addisonii zukommt, wie es ja auch von Lenhartz gefunden wurde. Sicherlich aber ist dessen Einfluss nicht bedeutender, als derjenige, der durch die bisherige Behandlungsweise erzielt werden konnte. Da beide Faktoren bei der Tuberkulinkur, Injektion des Mittels und tonisierende Behandlung, vereint zu sein pflegen, so könnte es allerdings fraglich sein, welchem Faktor der grössere Einfluss zukommt, zumal sich durch tonisierende Behandlung ohne Tuberkulin ebensolche Erfolge erzielen lassen, aber nicht umgekehrt.

Immerhin erscheint es nach den wenigen Erfahrungen, die man bei der Tuberkulinbehandlung des Morbus Addisonii machte, nicht irrationell, beide Behandlungsweisen zu combinieren, wenn man auch über die Wirkungsweise des Tuberkulins in diesen Fällen vorläufig nur hypothetische Schlüsse ziehen kann.

Dabei möchte ich nicht unerwähnt lassen, dass sicherlich nicht jeder Fall von Morbus Addisonii sich zu einer Tuberkulinkur eignet. Vor allem sind wohl solche Fälle auszuschliessen, bei denen der Krankheitsprozess offenbar schon weit und rasch vorgeschritten ist, Fälle, die einhergehen mit allgemeiner schwerster Prostration der Kräfte, insbesondere aber ist von einer Tuberkulinkur abzusehen bei Fällen

von grosser Herzschwäche, irregulärem, leicht compressiblem Puls, so dass also eine Schädigung des Herzmuskels ausser allem Zweifel steht. Ich betone diesen Punkt deshalb, weil doch der Einfluss des Mittels auf das Herz unbedingt feststeht.

Demnach gestaltet sich das Resultat unserer Erfahrungen mit dem Tuberkulin in der Weise, dass uns mit diesem Mittel ein wesentliches Heilmittel nicht gegeben ist, immerhin aber ein Mittel, das im Verein mit der anderen seither üblichen Behandlungsweise im Stande ist, symptomatisch nominelle Besserung zu erzielen. Bei genauer Individualisierung der einzelnen Fälle und bei richtiger Erwägung der Contraindicationen für das Tuberkulin wird immerhin bei der Aussichtslosigkeit der Krankheit auf totale Heilung ein Versuch mit dem Mittel ja schon Solaminis causa für den Patienten gestattet werden dürfen.

Das Hauptprinzip der Behandlungsweise dieser Krankheit bleibt nach wie vor dasselbe, Erfüllung der Indicatio symptomatica und dieser Anforderung wird meiner Ansicht nach am besteu entsprochen, wenn man nach Erbs Rat den Kranken ganz in der gleichen Weise behandelt wie einen Tuberkulösen. Die Berechtigung dieser Forderung ergibt sich aus der Erfahrung, dass der Mehrzahl der Fälle von Morbus Addisonii eine tuberkulöse Affektion zu Grunde liegt.

So sehen wir in unserem Falle neben der Behandlung mit Tuberkulin Kreosot und kräftige Diät verordnet, so dass obige Frage, welchem Faktor die grösste Heilpotenz zuzuschreiben ist, wohl mit Recht geäussert werden darf.

Von den Mitteln, welche früher angewandt wurden, z. T. auch jetzt noch mit vollem Recht im Gebrauch sind (Jodkalium, Eisen etc.), möchte ich eines nicht unerwähnt lassen, zumal demselben in letzter Zeit allzuwenig Beachtung geschenkt wurde, ich meine die Elektricität. Wenn ich auch nicht behaupten möchte, dass bei Galvanisation des Rückenmarks mit labiler Elektrode die afficierten Sympathicusstellen getroffen uud günstig beeinflusst werden, was immerhin nach Analogie der anderen Nervenleiden nicht unmöglich erscheinen dürfte, so hat eine systematisch durchgeführte elektrische Behandlung insofern ihre Berechtigung, als sie als ein vortreffliches Adjuvans der tonisierenden Behandlungsweise gelten darf.

Zuletzt noch sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Hofrat Professor Erb für die gütige Überlassung des Materials, sowie liebenswürdige Unterstützung bei dieser Arbeit, ferner Herrn Dr. med. Blumenthal aus Frankfurt a. M. an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank zu sagen.

LITTERATUR.

1) Anatom.-pathol. Untersuchungen über d. Nebennieren. Schmidts Jahrb. 1838. S. 173.
2) Ephem. nat. curios. Dec. I. ann. 1. S. 133.
3) Observ. anatom. S. 129.
4) Hist. anat. T. I. S. 285.
5) Nouvelle Bibliothèque méd. 1825. S. 306.
6) Sur la phthisie. Par. 1825.
7) Tijdschr. voor natuure. Geschieden. Physicl. 1836.
8) Dissertatio inauguralis anatomica et physiologica de gland. sup. 1839. Götting.
9) 1852. Dr. Edel. Hann. Corr.-Bl. V. 5. 12. 13. 15.
10) Gaz. des Hôp. 92. 99. 1856.
11) Assoc. Journ. 1856.
12) Mettenheimer, Deutsche Klinik 1856.
13) Archive général 1856.
14) Gaz. de Paris 37.
15) Gaz. hebd. 1857 und Gaz. de Paris 47.
16) Harley, Laucet I. 1858.
17) Soc. de biol. 1857 und Gaz. de Paris 47.
18) Virch. Archiv. 1857.
19) Brit. med. Journ. 1857.
20) Pathol. transact. VIII. S. 336.
21) Wiener Zeitschrift. III. S. 785.
22) Amerik. med.-chir. Reviev. 1857.
23) Gaz. de Paris 1857.
24) Virch. briefliche Mittheilungen an Harley.
25) Reading Pathol. Soc.
26) Med. Times and Gaz. 1858.
27) Guy's Hosp. Rep. 1856.
28) Nederl. Tijdschr. v. Gneesk. VI, 1862. Auszug seiner Inaugural-Dissertation.
29) Petersburger med. Zeitschrift 1863.
30) Presse méd. 1863.
31) De la maladie d'Addison. Paris 1864.
32) Laucet I, 1864.
33) Bull. de Therap. LXIV, 1863.
34) Gaz. des Hôp. 1862.

35) Schmidt's Jahrbücher 1865 „Über Pigmentkrankheiten".
36) Brit. med. Journal 1863.
37) Med. Times and Gaz. 1862.
38) Virchows Archiv. XXXV, 1866. S. 64.
39) Deutsches Archiv für klin. Medizin. 1866.
40) Brit. med. Journ. 1866.
41) Med. Central-Blatt 1867.
42) Berl. klin. Wochenschrift 1869.
43) Die Addison'sche Krankheit. Erlangen 1869.
44) Archiv für klin. Medizin. VII, 1870.
45) Berl. klin. Wochenschrift 1870.
46) La nuova Liguria med. XVI, 1871.
47) Berl. klin. Wochenschrift 1869.
48) Schweiz. ärztl. Corr.-Blatt 1871.
49) Laschkewitsch, Wien. med. Jahrb. 1871. S. 425.
50) Wolf s. o., Averbeck s. o.
51) Philad. med. and surg. Reporter. XXIV, 1871.
52) Dubl. Journ. LVI, 1873.
53) Dubl. Journ. LI, 1871.
54) Presse méd. XXII, 1870.
55) Laucet I, 1875.
56) Studier i den pathologiska qwàfveomsàttningen etc. Helsingfors 1876.
57) Rec. de mém. de méd. 3. Sér. XXXIV.
58) Prager med. Wochenschrift 1877. II. 30.
59) Arch. de physiol. X. 5 u. 6. S. 679. 1878.
60) Riv. clin. 2. S. IX. 1879.
61) Edes, Boston. med. and surg. Journ. XCIX, 1878.
62) Laucet 1865.
63) Gaz. hebd. 1881.
64) Die Nebennieren und der Morb. Addis. Berl. 1883.
65) Deux cas de mal. d'Add. Revue méd. de la Suisse Romande No. 9, 1884.
66) Zeitschrift für klin. Med. 9. Bd. S. 195. 1885.
67) Riehl, ebend. 10. Bd. S. 521. 1886.
68) Kummer, Corr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. XVI, 15. 16. 1886.
69) Virchows Archiv. Bd. 114. S. 112. 1888.
70) Sitzungs-Berichte der phys. med. Ges. zu Würzburg No. 4. S. 56. 1882.
71) Virchows Archiv. Bd. 98. 1884.
72) Ebenda.
73) Virchows Archiv. Bd. 109. S. 234. 1887.
74) Arch. per le sc. med. Vol. X. No. 11. 1886.
75) Revue de Méd. VIII, 6. 1888.
76) Arch. per le sc. med. VII, 9. 1885.
77) Naturforschervers. Magdeburg. Berl. klin. Wochenschrift 1884. S. 824.
78) Rivist. clin. di Bologn. 1886.
79) Deutsche med. Wochenschrift. XIV, 1888.

80) Laucet 1889.
81) Neurolog. Central-Blatt. VIII, 12. 1889.
82) Bull. de l'acad. No. 8. 1889.
83) Verhandlungen des Congr. f. innere Medizin zu Wiesbaden 1891.
84) Realencyclopädie von Eulenburg.
85) Berl. klin. Wochenschrift 1869.
86) Assoc. Journ. 1856.
87) Med. Times and Gaz. 1860.
88) Guy's Hosp. reports. 3. Ser. V, p. 89.
89) New-York Journal 1860.
90) Laucet I.
91) E. Macker, Gaz. de Strassb. 1862.
92) Med. Times and Gaz. 1858.
93) Journal de Bruxelles 1868.
94) Bull. de Thérap. LXIV, 1863.
95) Brit. med. Journal 1866.
96) Brit. med. Journal 1863.
97) Gaz. des Hôp. 71. 1879.
98) Glasgow. med. Journal XII, 1879.
99) Semmola, Gaz. hebd. 1881.
100) Riv. clin. 1889. S. 7.
101) Dublin. Journal XXXIX, 1865.
102) Charité-Annalen.
103) Deutsche med. Wochenschrift No. 8. p. 308. 1891.
104) Therapeut. Monatshefte, Sonderheft 1891.
105) Prager med. Wochenschrift 1890. No. 52.
106) Berl. klin. Wochenschrift 1891. No. 12.
107) Deutsche med. Wochenschrift No. 3. S. 122. 1891.
108) Ebenda S. 26. No. 1.
109) Wiener klin. Wochenschrift 1890. No. 52.
110) Deutsche med. Wochenschrift 1890. No. 4. S. 157.
111) Le Bull. médic. 1891. No. 9.
112) Nowing lekarskie. 1890. No. 13.
113) Deutsche med. Wochenschrift 1891. No. 2.
114) Pester med.-chirurg. Presse 1890. No. 49 u. 50.
115) Deutsche med. Wochenschrift 1891. No. 1. S. 39.
116) Corresp.-Bl. f. schweiz. Ärzte, Extrabeilage No. 1. S. 79. 1891.
117) Deutsche med. Wochenschrift. S. 820. No. 25. 1890.
118) Ebenda S. 152. 1891.
119) Beitrag z. diagnostischen Bedeutung der Tuberkulininjektion. Deutsche med. Wochenschrift. S. 633. No. 18. 1890.
120) Berl. klin. Wochenschrift 1891. No. 12 u. 13.
121) Deutsche med. Wochenschrift No. 19. S. 657. 1891.
122) Berl. klin. Wochenschrift 1891. No. 2.
123) Therap. Monatshefte 1891. Januar.

124) Biedert. Berl. klin. Wochenschrift 1891. No. 8.
125) Deutsche med. Wochenschrift 1891. S. 376.
126) Ebenda. 1891. No. 2. S. 77.
127) Ebenda. No. 3.
128) Ebenda. 1891. S. 33.
129) Riegner. Deutsche med. Wochenschrift. S. 344. No. 9.
130) Ebenda. S. 376.
131) Misculicz, ebenda. S. 376.
132) Riegel, ebenda. No. 11. S. 409.
133) Auerbach, Deutsche med. Wochenschrift. S. 246. No. 6.
134) Weber, ebenda. No. 4. S. 157.
135) Biedert, Berl. klin. Wochenschrift 1891. No. 8.
136) Leo, Deutsche med. Wochenschrift 1890. S. 1263.
137) Med. Corr.-Bl. d. württemb. ärztlichen Vereins 1890. No. 23—25.
138) Berl. klin. Wochenschrift 1891. No. 8.
139) Deutsche med. Wochenschrift 1890. No. 51.
140) Ebenda. 1891. No. 9. S. 344.
141) Ebenda. S. 249. No. 6. 1891.
142) Ebenda. 1891. No. 6. S. 246.
143) Therap. Monatshefte 1891. Sonderheft No. 1.
144) Misculicz, Deutsche med. Wochenschrift. S. 251. 1891. Stintzing, Separatabdruck a. d. Münchener med. Wochenschrift. S. 15. 1891.
145) Maydl, Internat. klin. Rundschau 1890. No. 50. Kaposi, Leyden, Hahn, Peiper; Deutsche med. Wochenschrift 1890. S. 1228. 1891. S. 26 u. 160.
146) Czerny, Finkler, Ebstein, Schultze, B. Fränkel, Leo, Leyden, Burkart, Deutsche medizin. Wochenschrift 1890. No. 51, 52. S. 1263, 1206, 1223, 1254, 1263 1265; No. 53.
147) Archiv der Heilkunde.
148) Rauschenbach 1886. Petersburger med. Wochenschrift. No. 5. Goldenblum, V. A. 104. S. 393. Guttmann. Kahlden, V. A. Bd. 114. 1888.
149) Brit. med. Journal 1872.
150) Verhandlungen d. Kongresses für innere Medizin. S. 131. 1891.
151) Leyden, Dontrelepont, Kromeyer, Fränkel, Kaatzer; Deutsche med. Wochenschrift. No. 52, S. 1266, 1223, 1138; No. 3, S. 130. Burkhardt, Corr.-Bl. f. schw. Ärzte. Jahrg. XXI.
152) Nauwerk, Deutsche med. Wochenschrift. No. 13. S. 481. 1891.
153) Arendt, Virchow, Lichtheim, Kirchheim; Deutsche med. Wochenschr. No. 15. No. 5, S. 209. No. 7, S. 279. Boinet und Jeannel. La semaine médicale. 1891. No. 4. Deutsche med. Wochenschrift 1889. S. 283.
154) Cheyne, Deutsche med. Wochenschrift 1891. No. 52, S. 1266.
155) Ebenda. 1891. No. 15.
156) Ebenda. 1891. Lichtenstern, No. 1, S. 34. Schultze, S. 26. Weber, No. 4, S. 157. Lichtheim, No. 7.

No.	Datum	Dosis	Zeit der Injektion	Beginn der Reaktion	Acme
I.	15. VI.	0,001	7 Uhr abends	—	—
II.	19. VI.	0,005	do.	nach 9 Stunden	nach 25 Stun 8 Uhr abend
		Nachfieber:		nach 2 Tagen	3stündiges Fie zwischen 12 u. nachmittags
III.	24. VI.	0,006	do.	nach 5 Stunden	nach 19 Stun 2 Uhr nachmit
IV.	29. VI.	0,005	6 Uhr abends	nach 9 Stunden	nach 18 Stun 8 Uhr morge 2. Gipfel: 8 Uhr
V.	5. VII.	0,004	do.	nach 6 Stunden	nach 20 Stun 12 Uhr nachmi
					bis 16. VII. leicht remitti
VI.	1. VIII.	0,002	do.	nach 18 Stunden	1) nach 26 St. 8 24 Stunden da 2) 2. Gipfel: 8 U 24 Stunden da 3) 3. Gipfel: 8 U
VII.	7. VIII.	0,004	do.	nach 13 Stunden	nach 26 Stun 8 Uhr abend
VIII.	13. VIII.	0,003	do.	nach $4^1/_2$ Stunden	nach 18 Stun 8—10 Uhr vorm
IX.	20. VIII.	0,003	do.	—	—
X.	27. VIII.	0,004	7 Uhr abends	nach 4 Stunden	nach 25 Stun 8 Uhr abend

Definitio

Beginn der Reaktion: von dem Zeitpunkt an g

Fieberdauer: Zeit d

Fieberdauer	Maximum der Temperatur	Maximum des Pulses	Sonstige Bemerkungen
—	37,8	100	
13 Stunden (über 38° C.)	38,9	110	Puls geht ziemlich gleichzeitig mit der Temperaturkurve in die Höhe
3 Stunden	38,1	Pulskurve fallend	
21 Stunden	40	110	
16 Stunden	38,5	95—100	Pulsfrequenz wenig gestiegen
17 Stunden	39,2	95—100	Pulskurve später ansteigend als Temperatur
s Fieber			
½ Stunde	38,1		
4 Stunden	38,4	105—110	Puls erst nach den 3 Gipfeln ansteigend
5 Stunden	38,1		
11 Stunden	39,2	105	Pulssteigerung vorangehend der Fiebersteigerung
18 Stunden	38,6	120	Später ansteigend als Temperatur
—	37,7	120	ausgesprochene Pulsreaktion. Kreuzung der Fieberkurve
—	37,9	110	Puls- und Fieberkurve ungefähr auf gleicher Höhe

r Begriffe:

lt, wo die Temperatur in leichten Remissionen ansteigt.

ebers über oder auf 38° C.